

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 3 月 20 日 (20.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/022814 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 209/26, 401/12, 405/12, 413/12, A61K 31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, A61P 1/04, 3/04, 7/02, 7/04, 9/00, 9/08, 9/10, 11/00, 11/08, 17/00, 17/04, 19/02, 25/20, 27/12, 27/14, 29/00, 31/00, 37/08, 43/00

式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 南部 文男 (NAMBU, Fumio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/09078

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 6 日 (06.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-271282 2001 年 9 月 7 日 (07.09.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

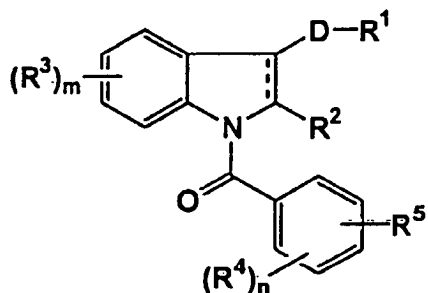
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 鳥巢 一彦 (TORISU, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 岩橋 摩紀 (IWAHASHI, Maki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小林 馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: インドール誘導体化合物



(I)

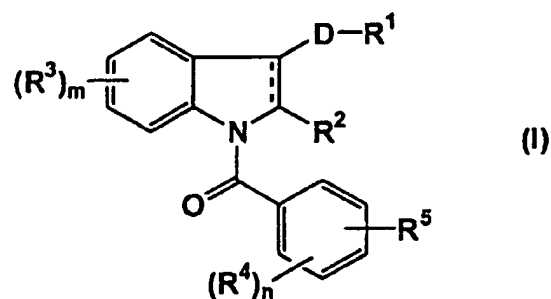
(57) Abstract: Indole derivatives represented by the following general formula (I) and salts thereof: (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of binding to a DP receptor and antagonizing the same, the compounds of the general formula (I) are useful in preventing/treating allergic diseases, diseases associated with itch, diseases secondarily caused by behaviors associating itch, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular diseases, rheumatoid arthritis-complicated pleuritis, ulcerative colitis, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書記載通り) で示される化合物およびそれらの塩。

一般式 (I) で示される化合物化合物は、DP受容体に結合し拮抗するため、アレルギー性疾患、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

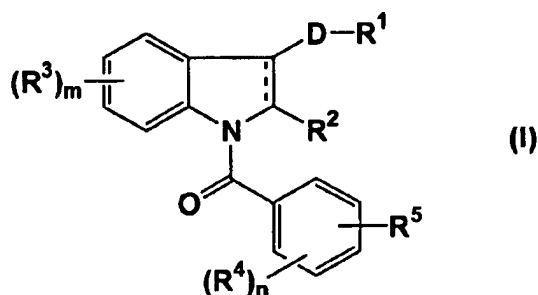
インドール誘導体化合物

5 技術分野

本発明は、インドール誘導体化合物に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15 背景技術

プロスタグランジンD₂ (PGD₂と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。PGD₂は主として肥満細胞から産生・遊離され、

20 遊離されたPGD₂は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用を示すことが知られている。PGD₂はイン

ビボ (in vivo) においても気道収縮や鼻閉症状を誘起することが報告されており、全身性マストサイトーシス（肥満細胞症）患者、鼻アレルギー患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所で PGD_2 濃度の増加が認められている（N. Engl. J. Med., 303, 1400-4 (1980)、Am. Rev. Respir. Dis., 128, 597-602 (1983)、J. Allergy Clin. Immunol., 88, 33-42 (1991)、Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 113, 179-83 (1987)、J. Allergy Clin. Immunol., 82, 869-77 (1988)、J. Immunol., 146, 671-6 (1991)、J. Allergy Clin. Immunol., 83, 905-12 (1989)、N. Engl. J. Med., 315, 800-4 (1986)、Am. Rev. Respir. Dis., 142, 126-32 (1990)、J. Allergy Clin. Immunol., 87, 540-8 (1991)、J. Allergy Clin. Immunol., 78, 458-61 (1986)）。また、 PGD_2 は神経活動、特に睡眠、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。

PGD_2 は、その受容体のひとつである DP 受容体に結合することにより、その作用を発揮する。DP 受容体拮抗剤は、その受容体に結合し、拮抗するため、その作用を抑制する働きを有する。そのため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気管収縮、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると

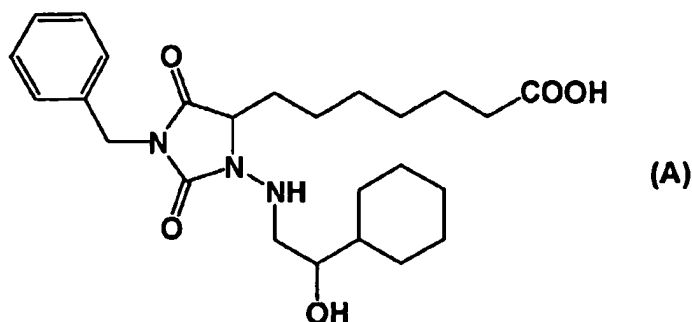
考えられる。

PGD₂は、DP受容体に加えて chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2) に結合し、Th2 細胞、好酸球、好塩基球を遊走させる作用を有することが知られている (J. Exp. Med., 193, 255-261 (2001)、

- 5 Blood, 98, 1942-1948 (2001))。PGD₂はDPおよびCRTH2の両受容体に対する生体内リガンドであることから、DP受容体拮抗剤はCRTH2受容体にも結合し、その生物活性にも拮抗することが期待される。

- そのため、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、気管収縮、蕁麻疹、湿疹、乾癬、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患、例えば白内障、
- 10 網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。

- 20 これまでPGD₂受容体拮抗剤はいくつか知られているが、以下の式(A)で示されるBW-A868Cが最も選択的であるとされている。



また、最近では、WO98/25915 号、WO98/25919 号、WO97/00853 号、WO98/15502 号等にトロンボキサン誘導体からなる PGD_2 受容体拮抗剤が公開されている。

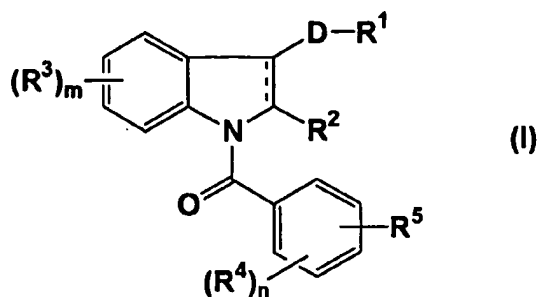
- 5 プロスタグランジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在しており、その薬理作用も、それぞれ異なった作用を有している。そこで、 PGD_2 受容体、特に DP 受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対し、結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このよう
- 10 な薬剤を見出すことが必要とされている。

発明の開示

- 本発明者らは、 PGD_2 受容体、特に DP 受容体に特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式 (I) で示されるインド
- 15 ール誘導体がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



(式中、 R^1 は

(1) $-\text{COR}^6$ 基、または (2) $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ 基を表わし、

R^6 は

- 5 (1) 水酸基、(2) C 1～6 アルコキシ基、(3) $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 基、(4) フェニル基で置換された C 1～6 アルコキシ基、または (5) C 2～6 アルケニルオキシ基を表わし、

R^7 は

(1) 水素原子、または (2) C 2～6 アシル基を表わし、

- 10 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C 1～6 アルキル基、または (3) $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基を表わし、

R^{10} は

(1) C 1～6 アルキル基、(2) 炭素環 1、または (3) ヘテロ環 1 を表わし、

Dは

- 15 (1) 単結合、(2) C 1～6 アルキレン基、(3) C 2～6 アルケニレン基、または (4) $-\text{O}-$ (C 1～6 アルキレン) $-\text{}$ 基を表わし、

R^2 は

(1) C 1～6 アルキル基、(2) C 1～6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、または (6) 水酸基を表わし、

- 20 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C 1～6 アルキル基、(3) C 1～6 アルコキシ基、(4) C 1～6 アルコキシ基で置換された C 1～6 アルキル基、(5) ハロゲン原子、

(6) ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8) トリハロメチル基、(9) シアノ基、(10) 水酸基、または(11) トリハロメトキシ基を表わし、
 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

5 mは1～4を表わし、

nは1～4を表わし、

R^5 は

(1) $-\text{G}-\text{ring}$ 、(2) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、または(3) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルコキシ基を表わし、

10

Gは

(1) 単結合、(2) 1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基(アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(3) 1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基(アルケニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(4) $-\text{CONR}^{13}-$ 基、(5) $-\text{NR}^{14}\text{CO}-$ 基、(6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}-$ 基、(7) $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2-$ 基、または(8) $-\text{N}=\text{N}-$ 基を表わし、

15 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

ring は(1) 炭素環2、または(2) ヘテロ環2を表わし、

炭素環1および炭素環2はそれぞれ独立して、

一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、

25 ヘテロ環1およびヘテロ環2はそれぞれ独立して、

酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わし、

炭素環 1、炭素環 2、ヘテロ環 1 およびヘテロ環 2 はそれぞれ独立して、

- 5 (1) C 1～6 アルキル基、(2) C 1～10 アルコキシ基、(3) C 1～6 アルコキシ基で置換された C 1～6 アルキル基、(4) ハロゲン原子、(5) 水酸基、(6) トリハロメチル基、(7) ニトロ基、(8) $-NR^{17}R^{18}$ 基、(9) フェニル基、(10) フェノキシ基、(11) オキシ基、(12) C 2～6 アシル基、(13) シアノ基、および (14) $-SO_2R^{19}$ 基から選択される 1～5 個の基で
- 10 置換されてもよく、
- R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1～6 アルキル基を表わし、

R^{19} は C 1～6 アルキル基を表わし、

----- は (1) 一重結合、または (2) 二重結合を表わす。

- 15 ただし、

2- (1- (4-ベンジルオキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステルを除く。))

で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩、

- (2) それらの製造方法、および
- 20 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C 1～6 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、C 1～4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

- 25 本明細書中、C 1～6 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基およびそれらの異性体を

意味する。

本明細書中、C 1～10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、C 2～6アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、C 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、C 2～6アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

本明細書中、トリハロメチル基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基を意味する。

本明細書中、トリハロメトキシ基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメトキシ基を意味する。

本明細書中、1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基、および上記アルキレンの任意の1～2個の炭素原子が1～2個の酸素原子および／または硫黄原子に置き換わったものを意味する。

本明細書中、1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニ

レン、ペンテニレン、ヘキセニレン基、および上記アルケニレンの任意の1～2個の炭素原子が1～2個の酸素原子および/または硫黄原子に置き換わったものを意味する。

本明細書中、C 2～6 アシル基とは、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基およびそれらの異性体を意味する。

本明細書中、炭素環 1 および炭素環 2 によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよい C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環アリアルとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロペンタレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 3. 1] -2-ヘプテン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

本明細書中、ヘテロ環 1 およびヘテロ環 2 によって表わされる酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルのうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環

アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、
ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジ
アゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チイン、チエピン、
オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、
5 オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジ
アゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジ
アゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イ
ソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタ
レン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタ
10 ラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリ
ン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメ
ン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベ
ンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、
ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリア
15 ザール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベン
ゾフラン、キサントゲン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサ
ジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロ
リン、ペリミジン環等が挙げられる。





また、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテ
20 ロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三
環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロ
リジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、
テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリ
ジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド
25 ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、
パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パ

- ーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロ
- 5 オキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラ
- 10 ヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、
- 15 ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、
- 20 テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ
- 25 ヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、

- パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンズオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、
- 10 パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンズアゼピン、テトラヒドロベンズアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチア
- 15 ン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体
- 25 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性

体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように
- 5 記号  は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、 は α -、 β -またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

- 本明細書中、PGD₂受容体とは、PGD₂が結合する受容体を表わし、該
- 10 受容体には現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。好ましいのはDP受容体またはCRTH2受容体であり、より好ましいのはDP受容体である。

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

- 15 本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、
- 20 ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香
- 25 酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グ

ルコン酸塩等)等)が挙げられる。

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

- 5 溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。


一般式(I)中、 R^1 として好ましいのは、 $-COR^6$ 基、または $-CH_2OR^7$ 基であり、より好ましいのは COR^6 基である。

- 10 一般式(I)中、 R^6 として好ましいのは、水酸基、またはC1~6アルキル基である。


一般式(I)中、 R^7 として好ましいのは、水素原子、またはC2~6アシル基であり、より好ましいのは水素原子である。

- 一般式(I)中、Dとして好ましいのは、単結合、またはC1~6アルキル基であり、より好ましいのはC1~6アルキル基である。

一般式(I)中、 R^2 として好ましいのは、C1~6アルキル基であり、より好ましいのはメチル基である。

一般式(I)中、 R^5 として好ましいのは、 $—G—$  である。

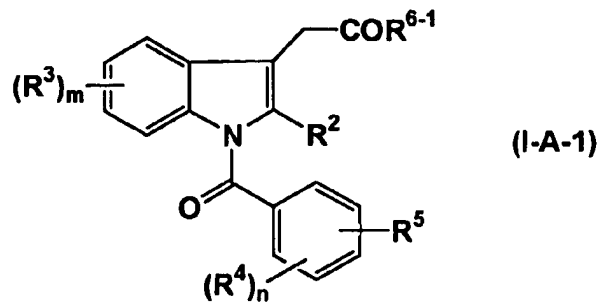
- 一般式(I)中、Gとして好ましいのは、1~2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC1~6アルキレン基であり、より好ましいのは、1個の酸素原子で置き換えられてもよいC1~6アルキレン基である。

- 一般式(I)中、 として好ましいのは、ヘテロ環2であり、より好ましいのは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~10員の
- 25

単環または二環式ヘテロ環アリールである。

一般式 (I) 中、 --- として好ましいのは、二重結合である。

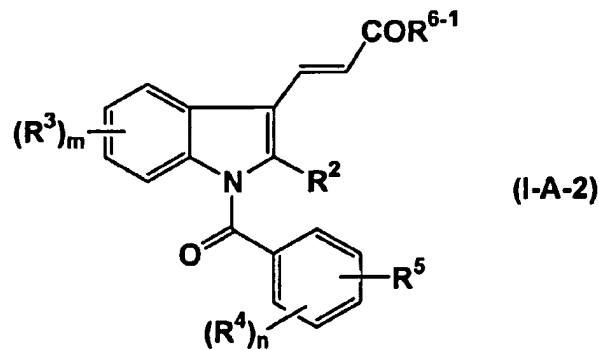
一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、
一般式 (I-A-1)



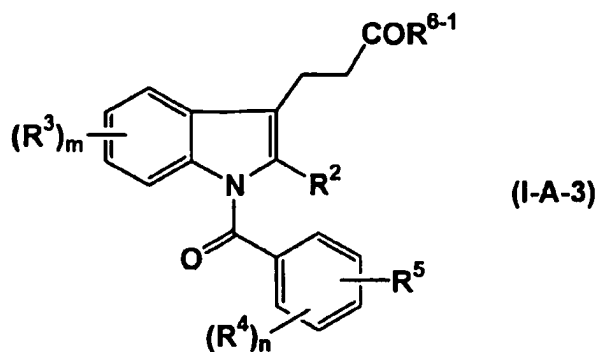
5

(式中、 R^{6-1} は水酸基、またはC 1～6アルコキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

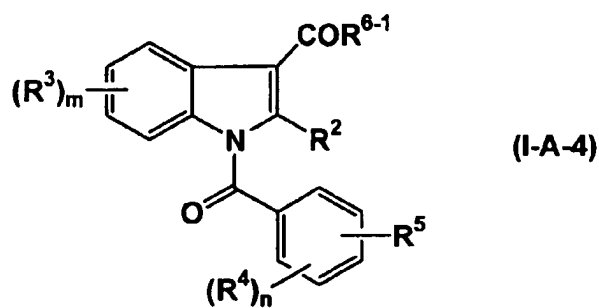
一般式 (I-A-2)



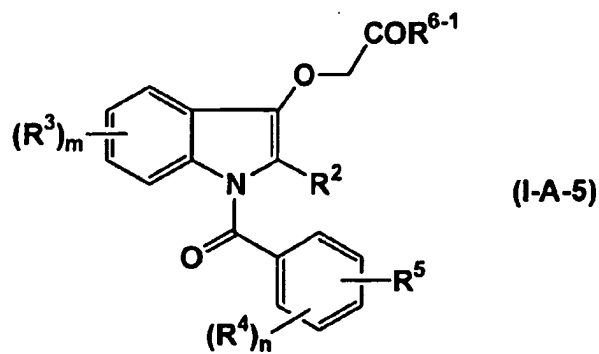
10. (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-3)



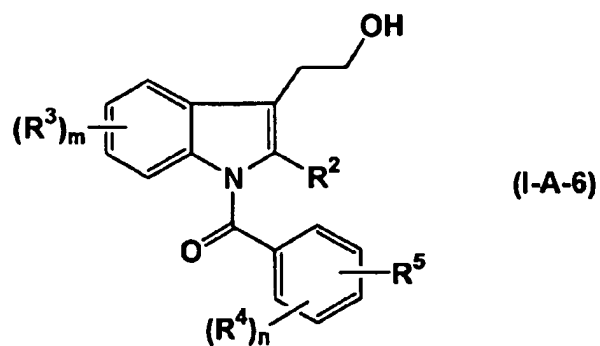
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-4)



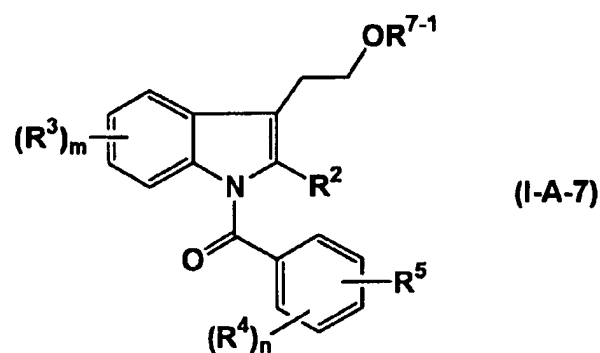
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-5)



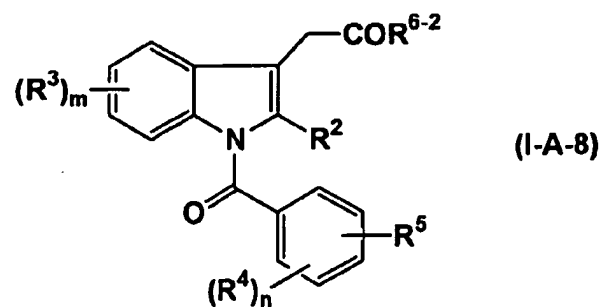
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-6)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-7)



- 5 (式中、 R^{7-1} はC 2～6 アシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-8)

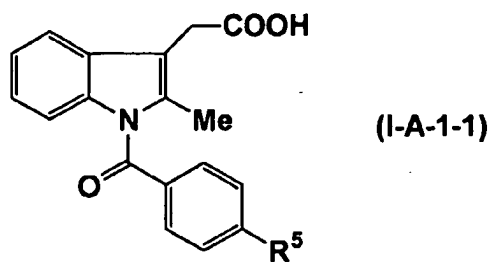


- (式中、 R^{6-2} は $-NR^8R^9$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。
10

本発明の具体的な化合物としては、以下の表 1～表 5 4 で示される化合物、実施例の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

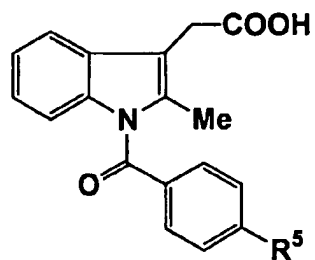
表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表1



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

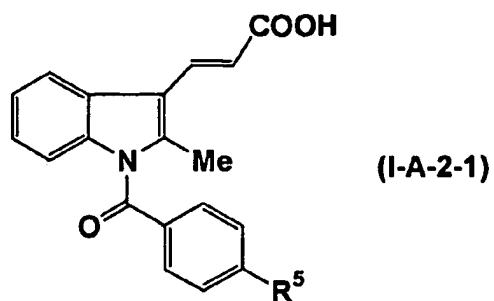
表 2



(I-A-1-2)

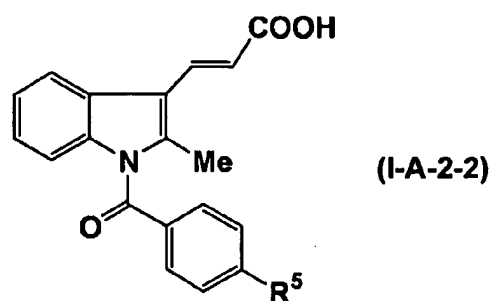
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 3



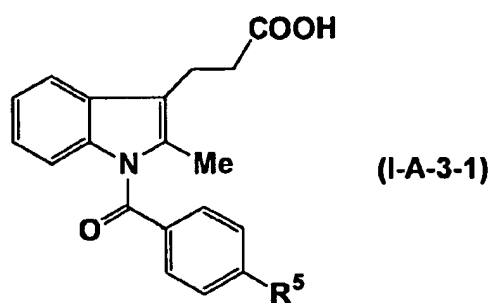
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 4



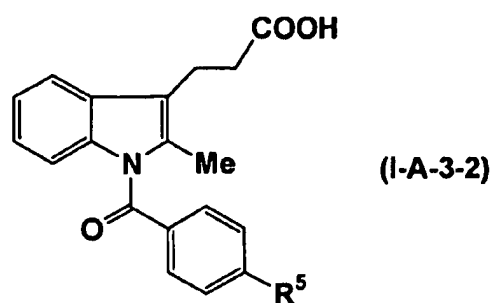
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 5



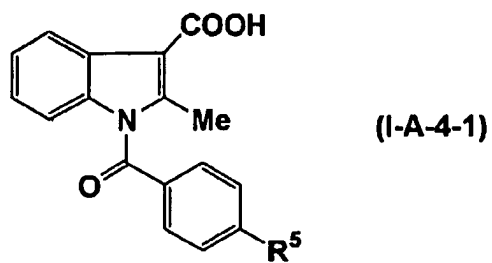
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 6



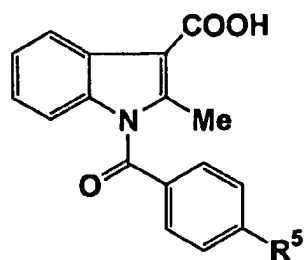
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 7



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

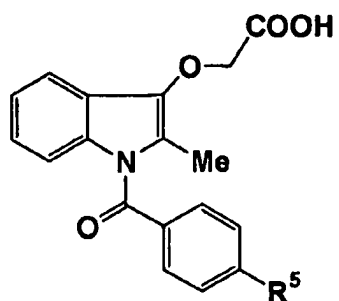
表 8



(I-A-4-2)

No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7			

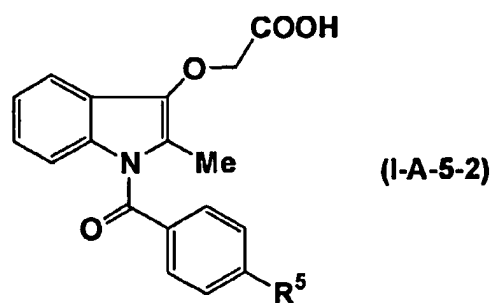
表 9



(I-A-5-1)

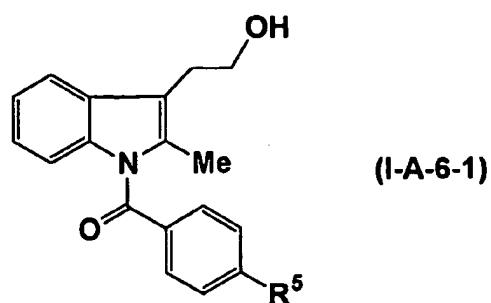
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 10



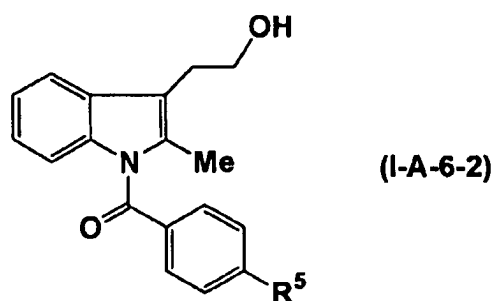
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 1.1



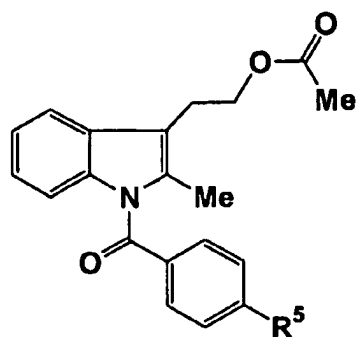
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 1 2



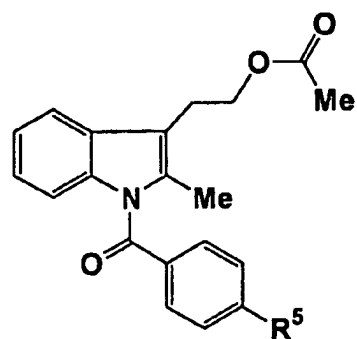
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 13



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

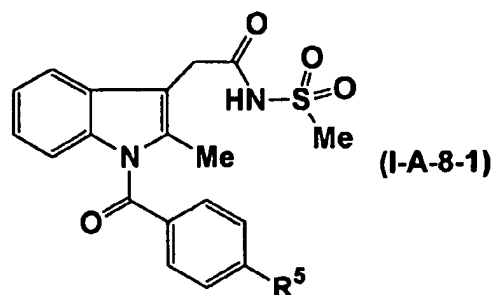
表 1.4



(I-A-7-2)

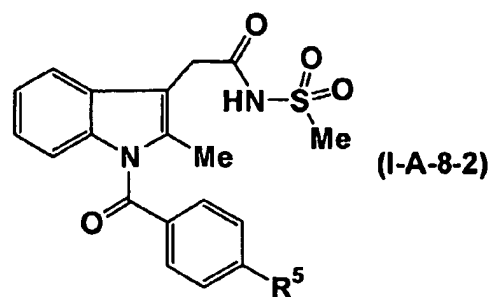
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 15



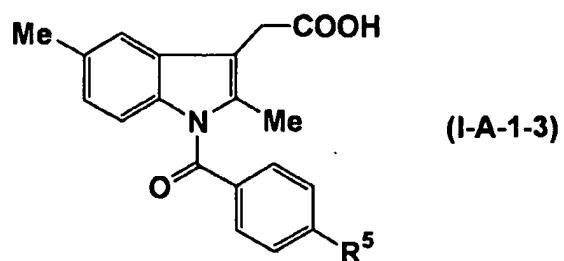
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 1.6



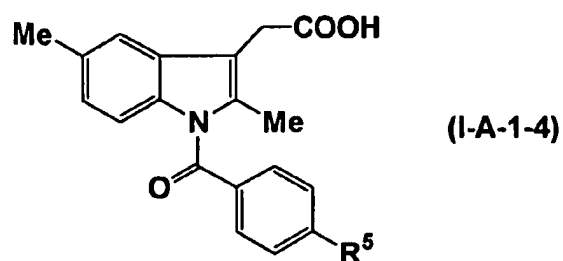
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 1.7



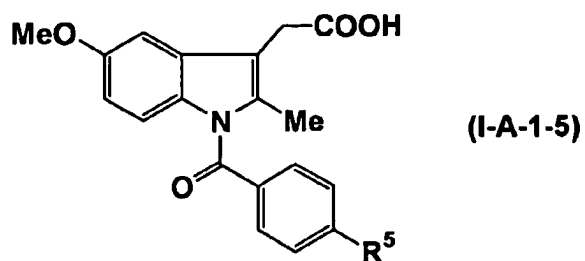
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 1.8



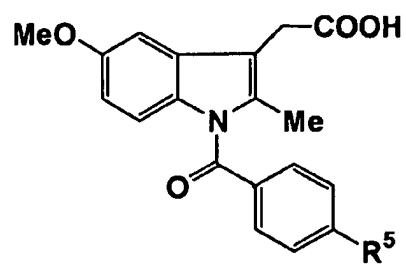
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 1.9



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

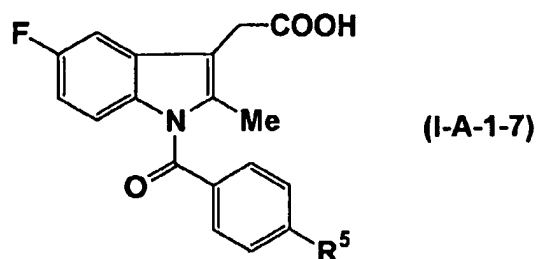
表 2.0



(I-A-1-6)

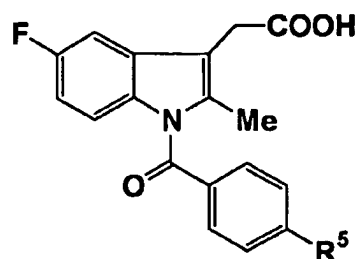
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 2.1



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

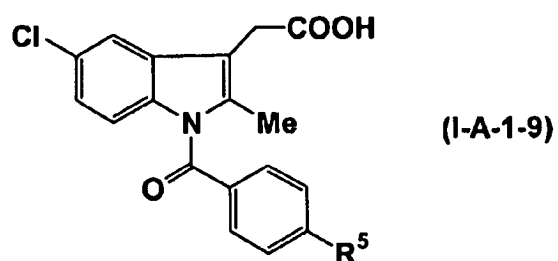
表 2 2



(I-A-1-8)

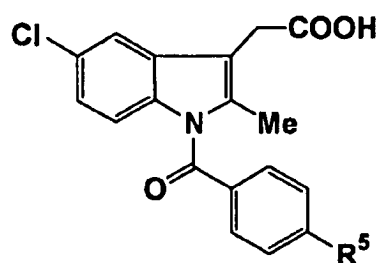
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 2.3



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

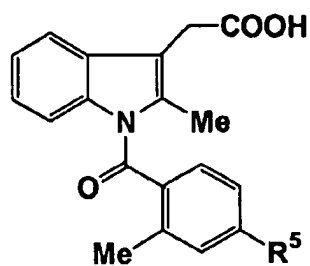
表 2.4



(I-A-1-10)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

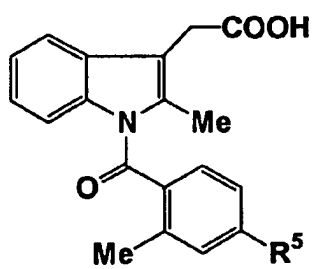
表 2.5



(I-A-1-11)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

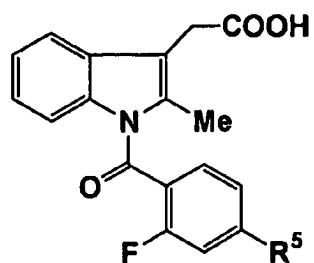
表 2.6



(I-A-1-12)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

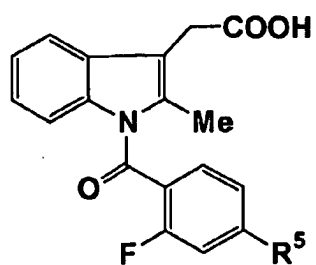
表 2.7



(I-A-1-13)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

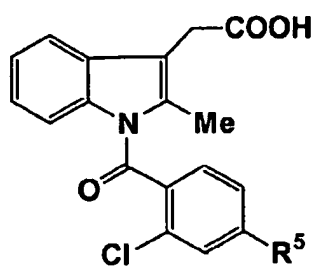
表 2.8



(I-A-1-14)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

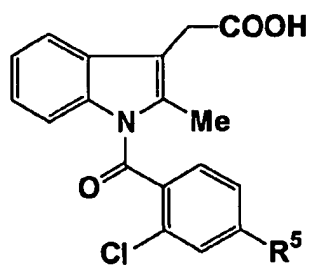
表 2.9



(I-A-1-15)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

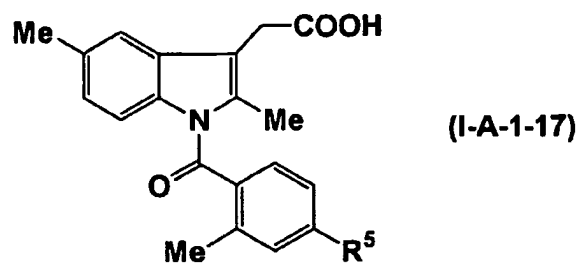
表 3.0



(I-A-1-16)

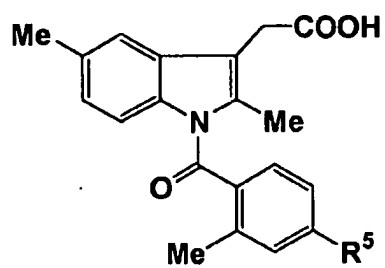
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 3.1



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

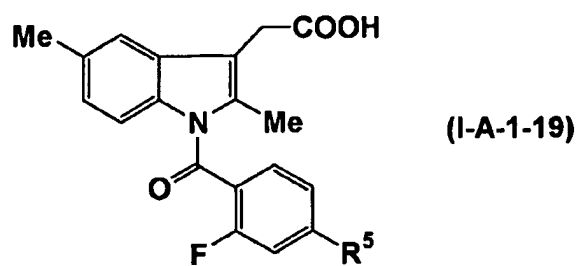
表 3 2



(I-A-1-18)

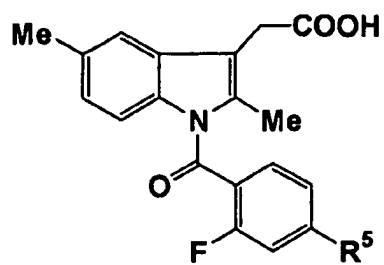
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 3.3



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

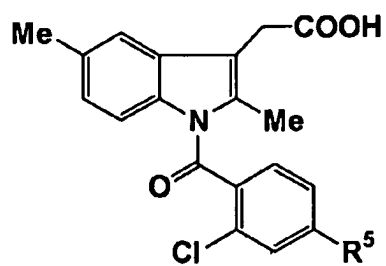
表 3 4



(I-A-1-20)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

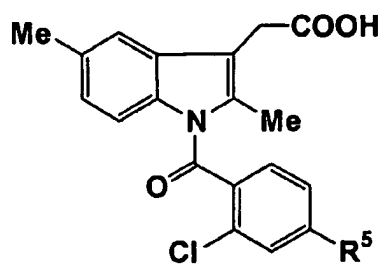
表 3.5



(I-A-1-21)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

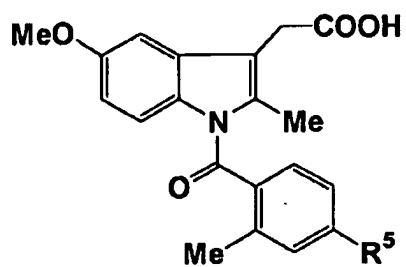
表 3.6



(I-A-1-22)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

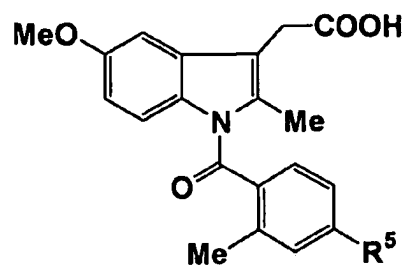
表 3.7



(I-A-1-23)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

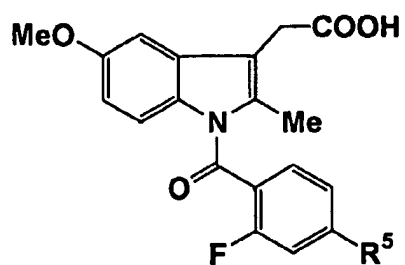
表 3.8



(I-A-1-24)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

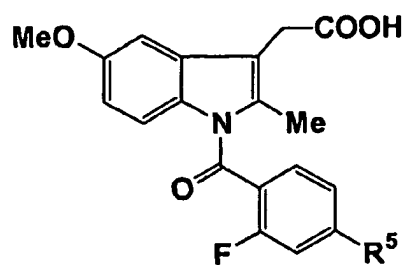
表 3.9



(I-A-1-25)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

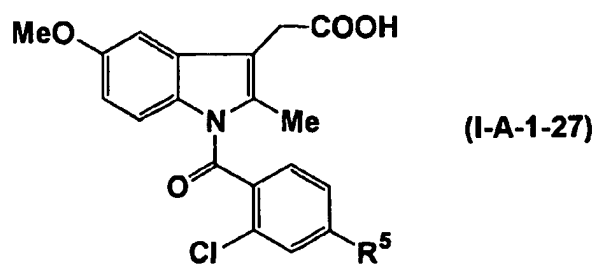
表 40



(I-A-1-26)

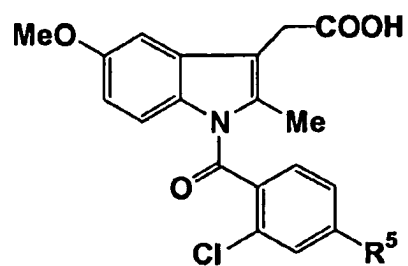
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 4.1



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

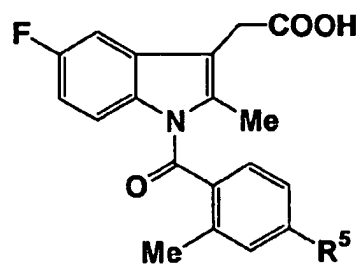
表 4 2



(I-A-1-28)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

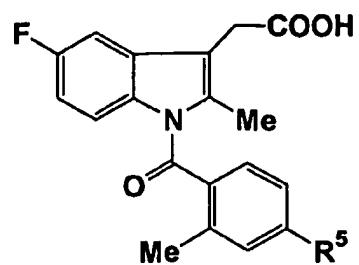
表 4 3



(I-A-1-29)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

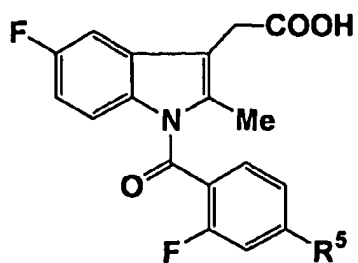
表 4 4



(I-A-1-30)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

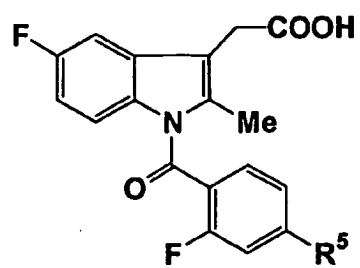
表 4.5



(I-A-1-31)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

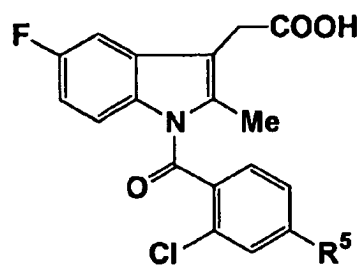
表 4.6



(I-A-1-32)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

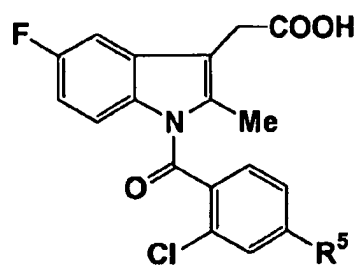
表 4.7



(I-A-1-33)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

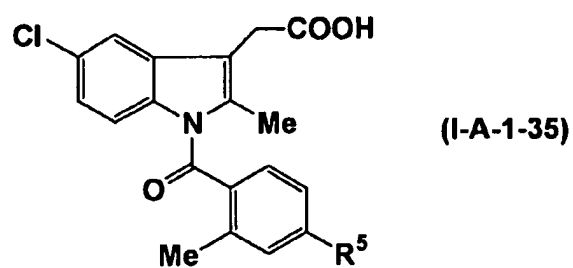
表 4.8



(I-A-1-34)

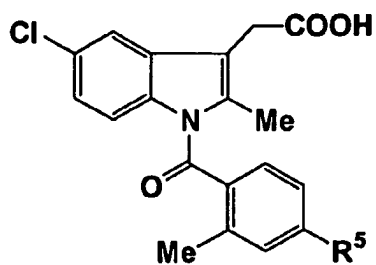
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 4 9



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

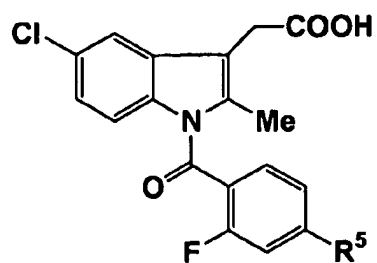
表 5.0



(I-A-1-36)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

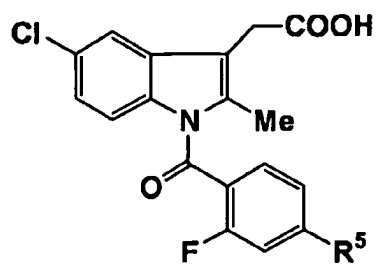
表 5.1



(I-A-1-37)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

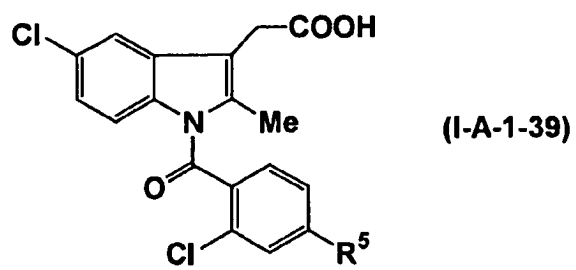
表 5 2



(I-A-1-38)

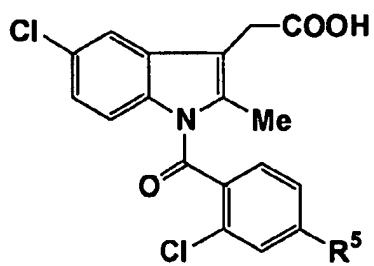
No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

表 5.3



No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

表 5.4



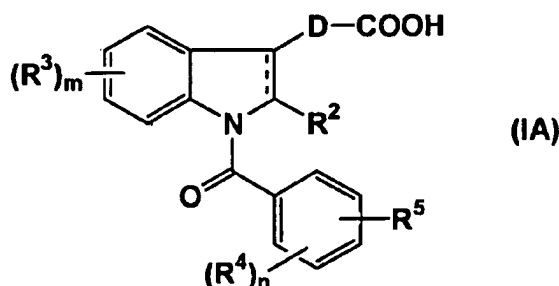
(I-A-1-40)

No.	R ⁵	No.	R ⁵	No.	R ⁵
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15			
8		16			

[本発明化合物の製造方法]

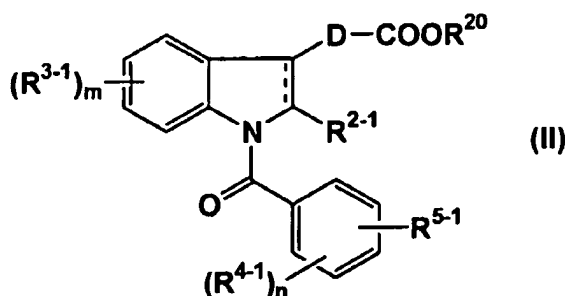
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。

- a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、かつ R^6 が水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)



10

- (式中、 R^{20} はアリル基、またはベンジル基を表わし、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、および R^{5-1} は R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 と同じ意味を表わすが、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、および R^{5-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアリル基、またはベンジル基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 15

アリルエステルの脱保護反応は、公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、エタノール等）中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、ジメドン、モルホリン、ピロリジン、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸（酢酸等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

ベンジルエステルの脱保護反応は公知であり、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。

水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノ

ール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒等) 中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液
5 もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等) 中または有機溶媒の非存在下またはその水溶液中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または
10 無機酸(塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等) 中、0~100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、
15 ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~20
20 0℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

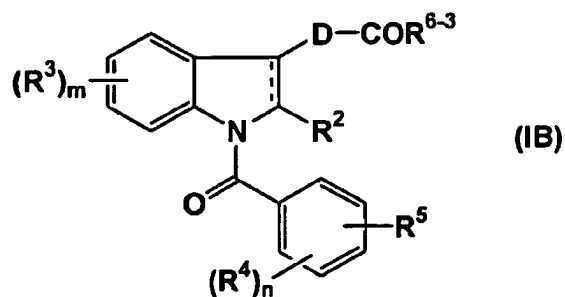
水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピ
25 ラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

- 水酸基、またはアミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ
 5 選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd edition, Wiley, New York, (1999)に記載されたものが用いられる。

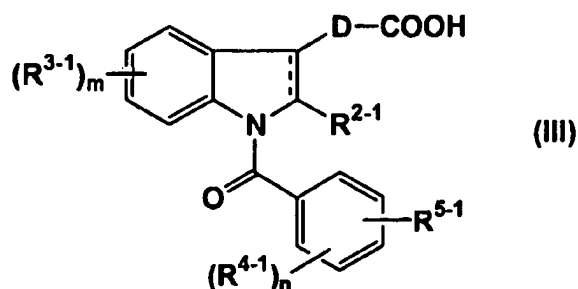
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

- 10 b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-\text{COR}^6$ 基を表わし、かつ R^6 がC 1～6アルコキシ基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)



- (式中、 R^{6-3} はC 1～6アルコキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造するこ
 15 とができる。

一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (IV)



(式中、 R^{21} はC 1～6アルキル基を表わす。) で示される化合物をエステル
5 化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより
製造することができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロ
ロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中ま
たは無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライ
15 ド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン
（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジ
ン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレ
ン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させ
ることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラ
20 ン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用い
て、酸ハライドと $0\sim40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なうこともで
きる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（ク
ロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中
25 または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニ

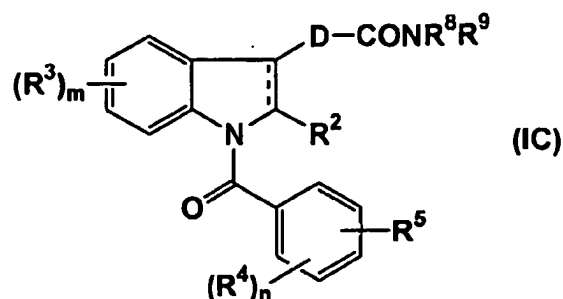
リン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロ
 ライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロ
 ロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃で反応させ、得ら
 れた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエー
 5 テル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0~40℃で反応させるこ
 とにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機
 溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー
 テル、テトラヒドロフラン等)中またはそれらの混合溶媒中、または無溶媒
 10 で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ
 ン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在
 下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エ
 チル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、
 1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチル
 15 ピリジニウムヨウ素、メチル 3-メチル-2-フルオロピリジニウム ト
 シレート、メタンスルホンルオキシベンゾトリアゾール、1-プロピルホス
 ホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride; PPA)等)を
 用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いない
 で、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

20 これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アル
 ギン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

c) 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、か
 つ R^6 が $-NR^8R^9$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物と、一

5 一般式 (V)



(式中、 R^{8-1} および R^{9-1} は R^8 および R^9 と同じ意味を表わすが、 R^{8-1} および R^{9-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をアミド化

10 反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

(1) 酸ハライドを用いる方法、

(2) 混合酸無水物を用いる方法、

15 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と -20°C ~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジ

20

ン等)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸
5 ハライドと0～40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロ
10 ライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

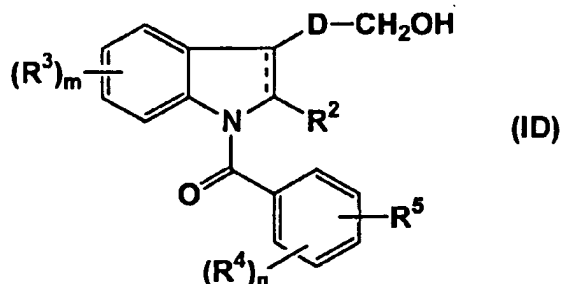
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中またはそれらの混合溶媒中、または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮
20 合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、メチル 3-メチル-2-フルオロピリジニウム トシレート、メタンスルホニルオキシベンゾトリアゾール、1-プロピルホスホン
25 酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride; PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0

～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

- 5 d) 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が $-CH_2OR^7$ 基を表わし、かつ R^7 が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式(ID)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

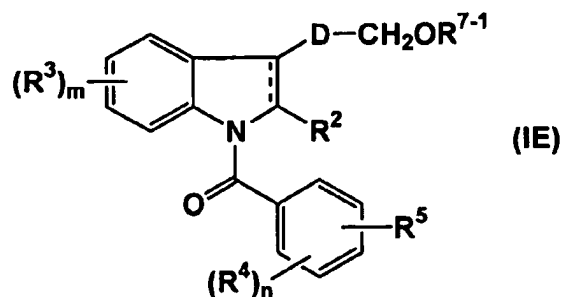
- 10 一般式(ID)で示される化合物は、一般式(III)で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン等)中、ボラン錯体(ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等)を用いて、0～80℃で行われるか、カルボン酸を不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混
- 15 合酸無水物を不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、還元剤(水素化ホウ素ナトリウム等)を
- 20

用いて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

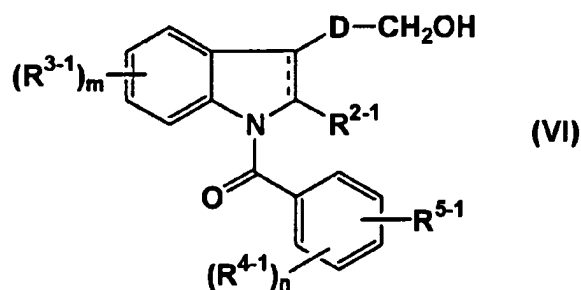
e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-CH_2OR^7$ 基を表わし、かつ R^7 がC2～6アシル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IE)



5

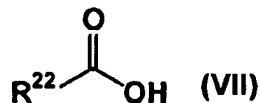
(式中、 R^{7-1} はC2～6アシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (VI)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII)



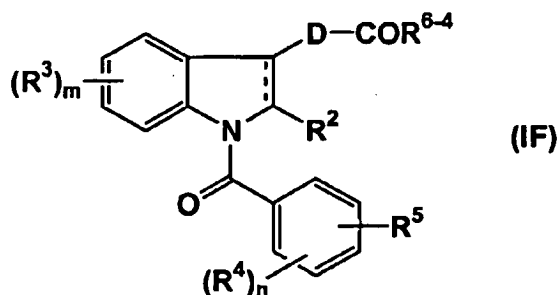
(式中、 R^{22} はC1～5アルキル基を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより

15

製造することができる。

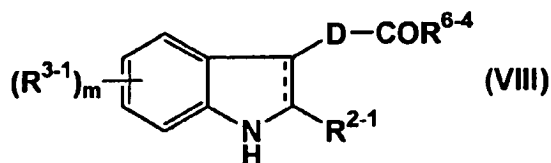
エステル化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

- f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、かつ R^6 がフェニル基で置換された C 1～6 アルコキシ基、または C 2～6 アルケニルオキシ基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IF)

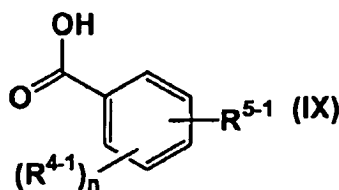


- (式中、 R^{6-4} はフェニル基で置換された C 1～6 アルコキシ基、または C 2～6 アルケニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (VIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IX)

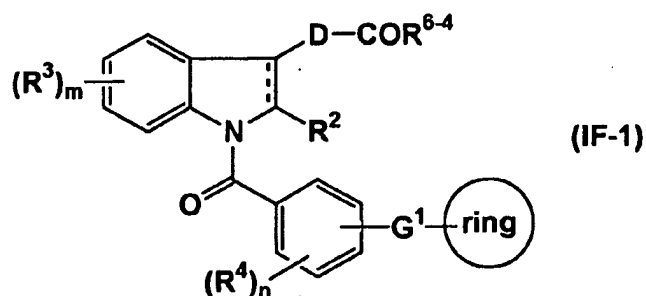


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をア

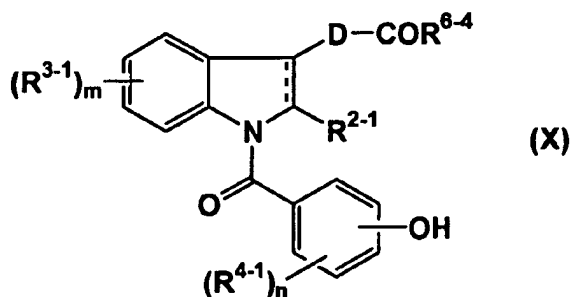
ミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

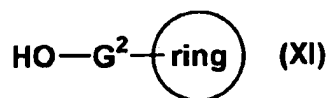
- 5 また、一般式 (IF) で示される化合物のうち、 R^5 が —G—ring を表わし、かつ G が $\text{—O— (C 1 ~ 5 アルキレン) —}$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IF-1)



- (式中、 G^1 は $\text{—O— (C 1 ~ 5 アルキレン) —}$ 基を表わし、その他の記号は
10 前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (XI)



(式中、 G^2 はC 1～5アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

- このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、
 5 ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N -ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホ
 10 スフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、相当するアルコール化合物と0～60℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

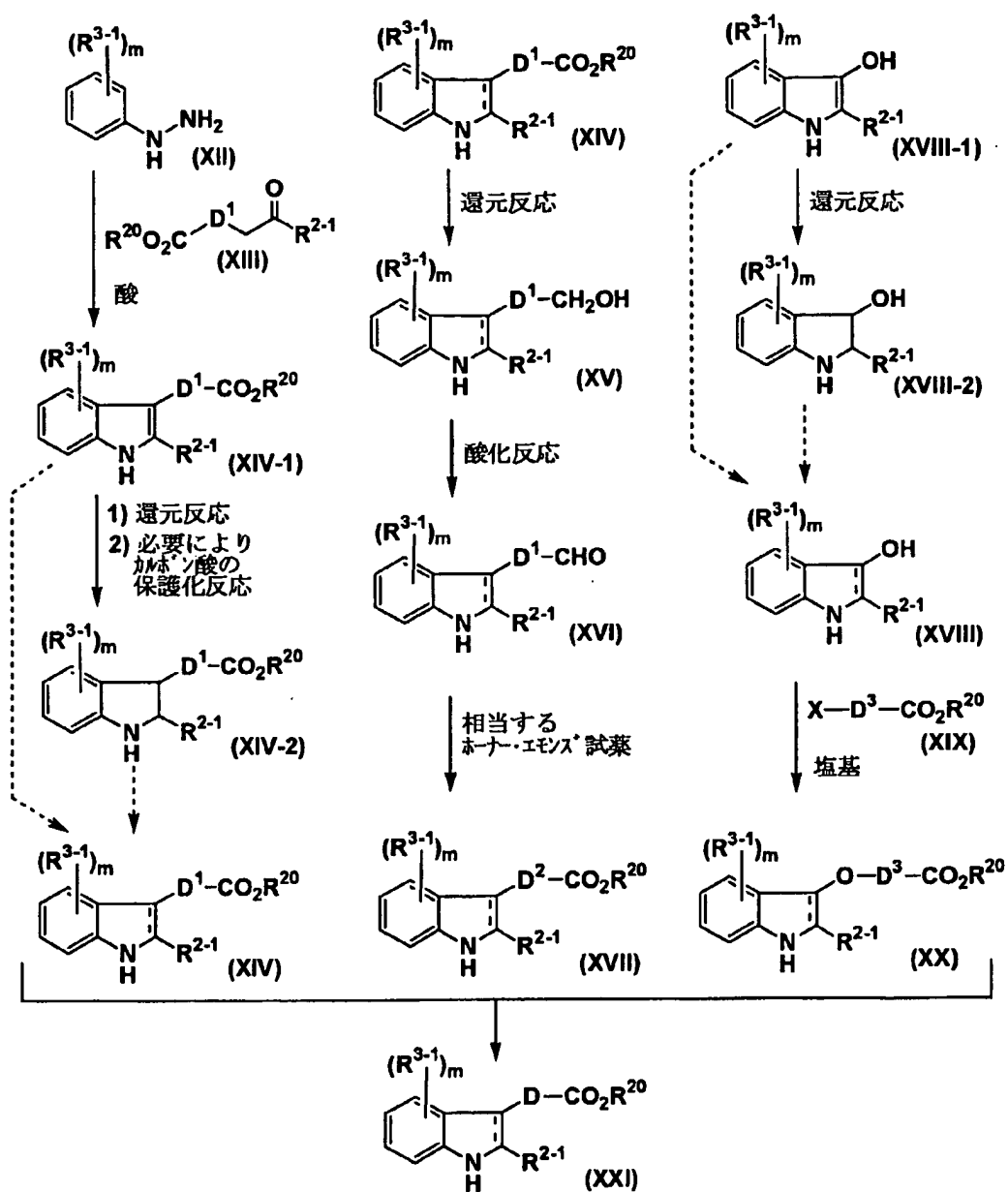
- 一般式（II）、（IV）、（V）（VII）、（VIII）、（IX）、（X）および（XI）
 で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易
 15 に製造することができる。

例えば、一般式（II）で示される化合物は以下の反応工程式1および2で示される方法により製造することができる。

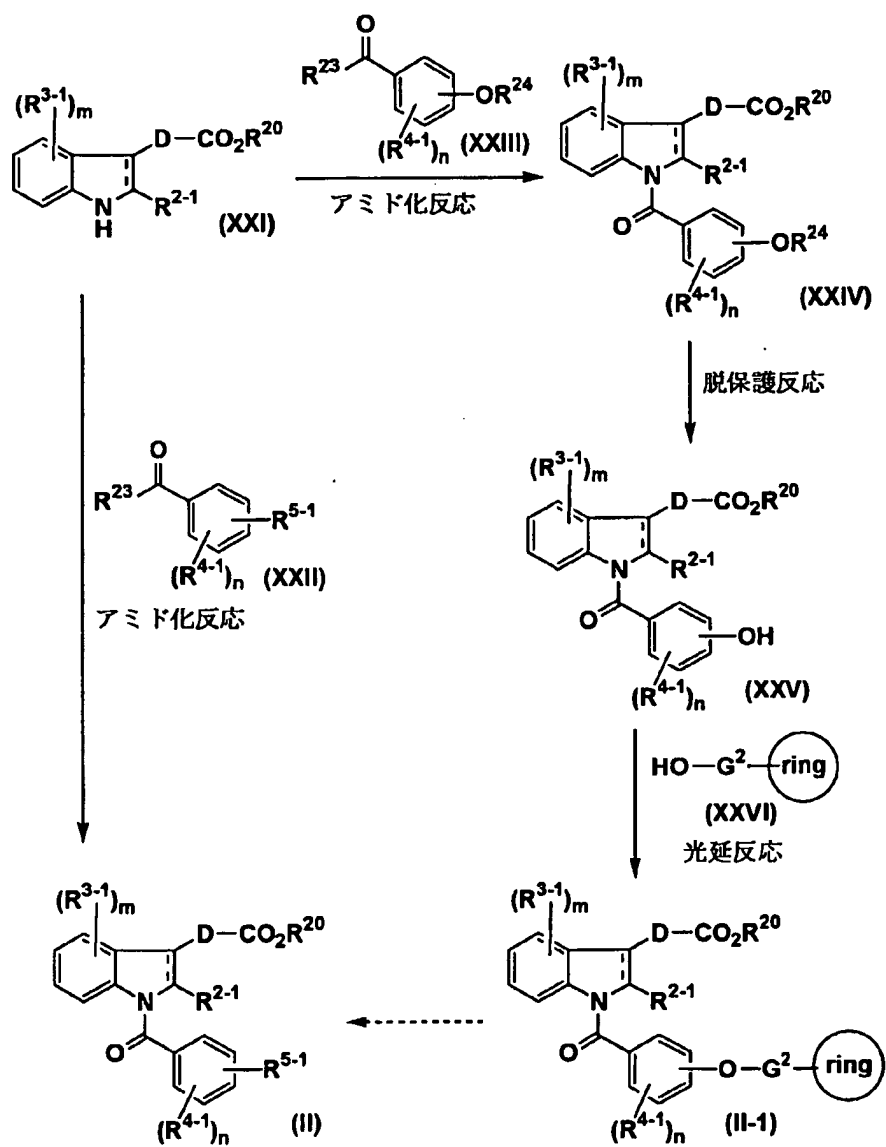
例えば、一般式（VIII）および（X）で示される化合物は以下の反応工程式3および4で示される方法により製造することができる。

- 20 反応工程式中、 D^1 は単結合、またはC 1～6アルキレン基を表わし、 D^2 はC 2～6アルケニレン基を表わし、 D^3 はC 1～6アルキレン基を表わし、 $R^{2,3}$ はハロゲン原子、または水酸基を表わし、 $R^{2,4}$ は水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

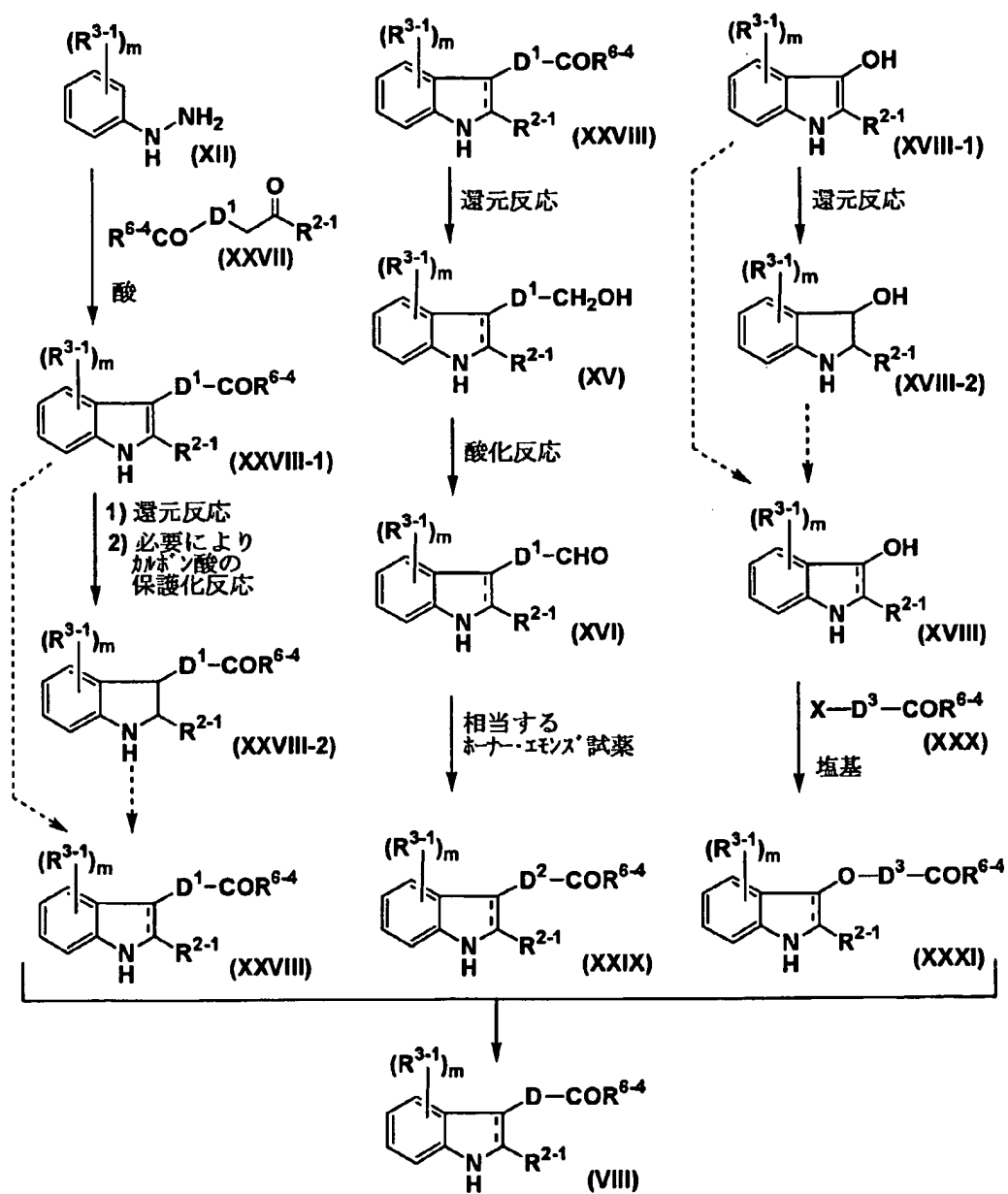
反応工程式 1



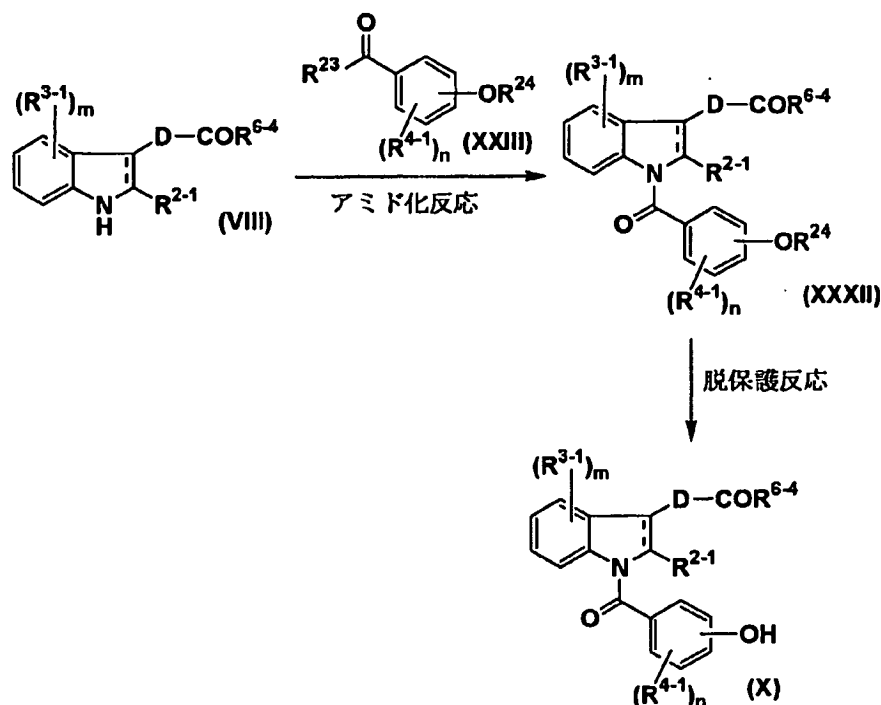
反応工程式 2



反應工程式3



反応工程式 4



反応工程式 1 ~ 4 中、出発原料として用いた一般式 (XII)、(XIII)、(XVIII-1)、
(XIX)、(XXII)、(XXIII)、(XXVI)、(XXVII) および (XXX) で示
される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造すること
5 ができる。

例えば、(XIV-1) で示される化合物は、Tetrahedron., 30, 1445-1455 (1974)
記載の方法に準じて製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常
圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用
いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラ
ムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することがで
10 きる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行な
ってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、DP受容体に強く結合し、拮抗する。このことは、プロスタノイドレセプター発現細胞を用いた下記の受容体結合実験により確認された。

5 (i) プロスタノイドDPレセプター発現細胞を用いた受容体結合実験

ヒラタ (Hirata) らの方法 (Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 11192-11196 (1994)) に準じて、マウスDPレセプターを発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (30-166 μ g) および $^3\text{H-PGD}_2$ を含む反応液 (200 μ L) を室温で20分間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (1.0 mL) で停止し、直ちに減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H-PGD}_2$ をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

Kd値とBmax値は、スキッチャードプロット (Scatchard plots) から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (10 μ mol/L) の非標識 PGD_2 の存在下における結合放射活性として求めた。本発明化合物による $^3\text{H-PGD}_2$ 結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H-PGD}_2$ (2.5 nmol/L) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応には以下のバッファーを用いた。

20 インキュベーションバッファー:

HEPES-NaOH (25 mmol/L, pH7.4)、

EDTA (1 mmol/L)、

MgCl₂ (5 mmol/L)、

MnCl₂ (10 mmol/L)。

25 洗浄用バッファー:

Tris-HCl (10 mmol/L, pH7.5)、

NaCl (0.1mol/L)、
ウシ血清アルブミン (0.01%)。

各化合物の解離定数 K_i ($\mu\text{mol/L}$) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

5 $[L]^*$: 放射リガンドの濃度

結果を表 5 5 に示す。

表 5 5

実施例番号	DP K_i (μM)
4 (4)	0.0074

上記の結果から本発明化合物は、DP 受容体に対して強く結合することが明らかである。

10 (ii) プロスタノイド DP レセプター発現細胞を用いた DP 拮抗活性測定実験は以下に示す方法によって行うことができる。

マウス DP レセプターを発現した CHO 細胞を調製し、24 ウエルマイクロプレートに 10^5 cells/well で播種し、2 日間培養し実験に供する。各 well を MEM (minimum essential medium) $500 \mu\text{L}$ で洗浄した後、アッセイ・ミディアム (assay medium) (1 mmol/L IBMX, $2 \mu\text{mol/L}$ ジクロフェナックおよび 0.1 もしくは 1% BSA を含む MEM) $450 \mu\text{L}$ を加え、
15 37°C で 10 分間インキュベーションする。その後、 PGD_2 単独、またはこれと本発明化合物を共に含むアッセイ・ミディアム (assay medium) $50 \mu\text{L}$ を添加し、反応を開始し、 37°C で 10 分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸 (TCA) ($10\% \text{ w/v}$) $500 \mu\text{L}$ を添加して反応を停止させる。こ
20 の反応液を 1 回凍結 (-80°C)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし $13,000 \text{ rpm}$ で 3 分間遠心分離して得られる上清を用いて、cAM

- Pアッセイ・キット (cAMP assay kit) (Amersham 社製) にて cAMP 濃度を測定する。すなわち、この上清 125 μ L に [125 I] cAMP アッセイ・キットの緩衝液 (buffer) を加え 500 μ L とし、これを 0.5 mol/L トリ-*n*-オクチルアミン (tri-*n*-octylamine) のクロロホルム溶液 1 mL と混和し、
- 5 クロロホルム層にトリクロロ酢酸 (TCA) を抽出、除去したのち、水層をサンプルとして [125 I] cAMP アッセイ・キットに記載されている方法に順じ、サンプル中の cAMP 量を定量する。

- なお、本発明化合物の拮抗作用 (IC_{50} 値) は、 PGD_2 単独でサブマキシマル (submaximal) な cAMP 産生作用を示す濃度である 100 nM の反応に
- 10 対する抑制率として算出し、 IC_{50} 値を求めることができる。

[毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

15 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、 PGD_2 受容体、特に DP 受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患 (例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、
- 20 全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気管収縮、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患 (例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打など)
- 25 により二次的に発生する疾患 (例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性

関節リウマチに合併した胸膜炎、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、DP 受容体以外に対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

- また、一般式 (I) で示される化合物は CRTH2 受容体にも結合し、その生物活性にも拮抗することが期待されるため、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、気管収縮、
10 蕁麻疹、湿疹、乾癬、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患、例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。

- 20 一般式 (I) で示される本発明化合物は、
1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および／または
3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。
25

一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤

中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与し、
5 てもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 10 例えば、一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘
15 導体、抗コリン薬、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

- 例えば、一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、
20 ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

- 抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタ
25 ジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、

アクリバスチン等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

- 5 トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

- 10 ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、ブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

- 15 ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
20 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ
25 ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒ

ドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニ
5 ゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。
10

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。
15

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
20 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イ
25

- ブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

- PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

- また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式（I）で示される本発明化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、

1 mg から 100 mg の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましいのは、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤）されるか、または 1 日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、

- 5 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注

- 10 射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、
- 15 少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。
- 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の
- 20 ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのよう
- 25 な吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シ

ロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁

型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80（商品名）、
- 5 ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

- 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入
- 10 用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張
- 15 化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に
- 20 応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- 非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。
- 25

発明を実施するための最良の形態

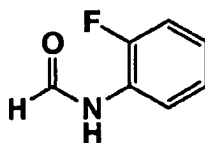
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。
- 5 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

なお、Msはメシル基を表わし、Bnはベンジル基を表わす。

10 参考例 1

N-ホルミル-2-フルオロアニリン



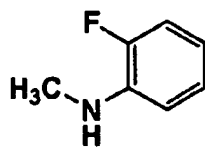
- アルゴンガス雰囲気下、0℃で無水酢酸（15.5mL）にギ酸（6.1mL）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン（10mL）で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン（5.56g）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。
- 15

TLC：Rf 0.70（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

20

参考例 2

N-メチル-2-フルオロアニリン



- アルゴンガス雰囲気下、参考例 1 で製造した化合物の無水テトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に 0℃ でボラン・テトラヒドロフラン錯体 (1 M テトラヒドロフラン溶液; 125 mL) を加え、50℃ で 2 時間攪拌した。反応
- 5 混合物を室温に冷却後、氷浴中、メタノール (30 mL) および 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒 (ヘキサン:
- 10 酢酸エチル = 10 : 1) を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (6.45 g) を得た。

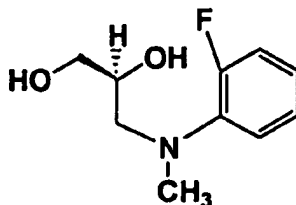
TLC : R_f 0.85 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.00-6.91 (m, 2H), 6.80-6.55 (m, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 2.82 (s, 3H)。

15

参考例 3

(2S) - 3 - (N - (2 - フルオロフェニル) - N - メチルアミノ) - 1, 2 - プロパンジオール



- 20 アルゴンガス雰囲気下、参考例 2 で製造した化合物 (1.24 g)、(R) - (+) - グリシドール (1.11 g、アルドリッチ社製、98% ee) およびエタノール

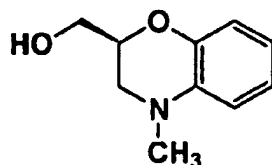
(1 mL) の混合物を 50℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5

参考例 4

(2S) - 2-ヒドロキシメチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン



- 10 参考例 3 で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、水浴中、カリウム t-ブトキシド (1.68 g) を加え、80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
- 15 キサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g、97.6% ee) を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-6.79 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H),

- 20 3.17 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて決定した。

使用したカラム : CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株))

0.46 cm ϕ \times 25 cm、

使用した流速：1 ml / 分、

使用した溶媒：ヘキサン：2-プロパノール=93：7、

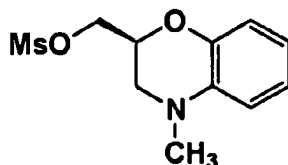
使用した検出波長：254 nm、

5 保持時間：30.70 分、

使用した温度：24℃。

参考例 5

(2S)-2-メシルオキシメチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-
10 -1,4-ベンズオキサジン



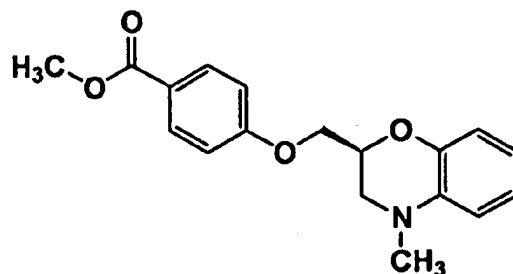
参考例 4 で製造した化合物 (20 g) のトルエン (80 mL) 溶液に、ト
リエチルアミン (23 mL) を加え、5℃に冷却後、メタンスルホニルクロ
ライド (9.5 mL) を滴下し、5℃で30分間攪拌した。反応混合物を水に加
15 え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、
下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製するこ
となく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H),
4.54 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J =
11.7, 6.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)。

参考例 6

4 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸・メチルエステル



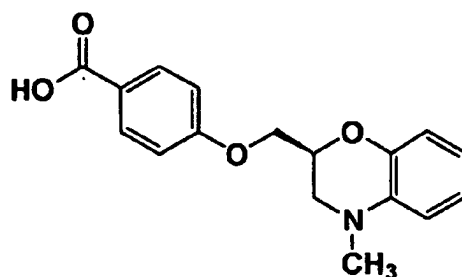
- 5 参考例 5 で製造した化合物および 4 - ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル (23.2 g) のジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (38.3 g) を加え、80℃で15時間攪拌した。反応混合物を水に加え、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で抽出した。抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.99(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94-6.79 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H)。

参考例 7

- 20 4 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸



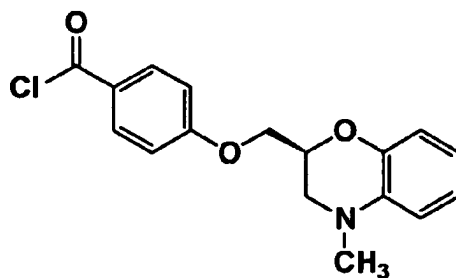
- 参考例 6 で製造した化合物をメタノール (150 mL) およびテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解し、室温で 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応混合物を水に加え、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で洗浄した。水層を 2 N 塩酸 (260 mL) で酸性にし、生じた結晶をろ取した。ろ取物を水で洗浄した後、減圧下 2 日間乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 (39 g) を得た。

TLC : R_f 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

10

参考例 8

4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルクロライド



- 15 アルゴンガス雰囲気下、参考例 7 で製造した化合物 (5 g) のジメトキシエタン (21 mL) 溶液にオギザリルクロライド (2.75 mL) を加え、40℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物

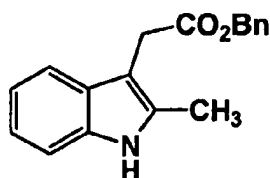
(4.7g) を得た。

NMR (CDCl₃) : δ 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.16-6.95 (m, 4H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。

5

参考例 9

2 - (2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



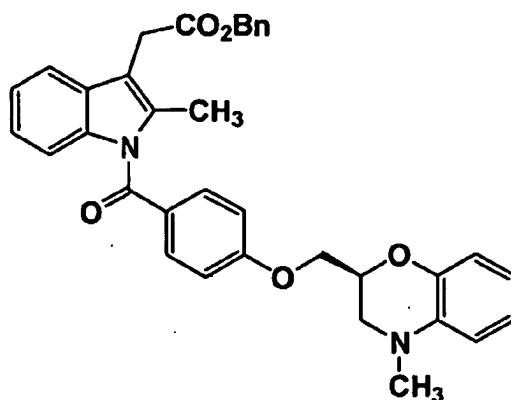
アルゴンガス雰囲気下、2 - (2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸 (1.73 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.52 g) およびベンジルブロマイド (1.2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、
15 下記物性値を有する標題化合物 (2.63 g) を得た。

TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (brs, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

20 実施例 1

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

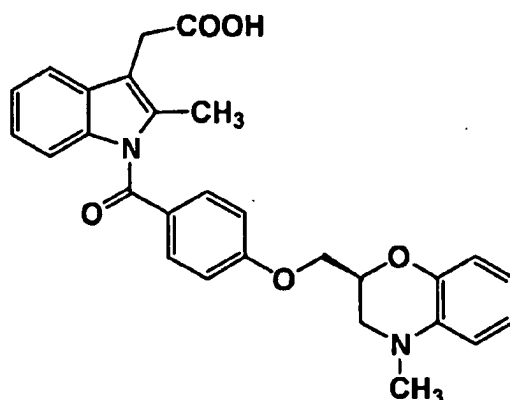


アルゴンガス雰囲気下、参考例 9 で製造した化合物（1 g）の塩化メチレン（5 mL）溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロライド（82 mg）および参考例 8 で製造した化合物（1.52 g）の塩化メチレン（5 mL）溶液を加えた後、水酸化ナトリウム（716 mg）を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（2 g）を得た。

- 10 TLC : R_f 0.63（トルエン：酢酸エチル＝9：1）；
 NMR (CDCl₃) : δ 7.76-6.67 (m, 17H), 5.13 (s, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

15 実施例 2

2-（1-（4-（（2S）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ）ベンゾイル）-2-メチルインドール-3-イル）酢酸



アルゴンガス雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (2 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム (100 mg) を加え、水素置換後、室温で 80 分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (380 mg) を得た。

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

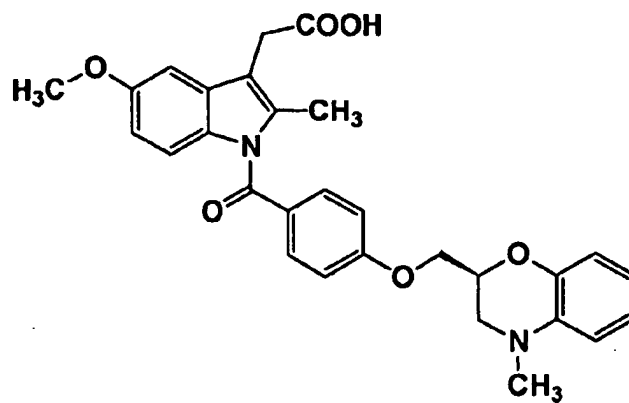
NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.09-6.94 (m, 4H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

15 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (12)

2- (2-メチルインドール-3-イル) 酢酸または相当するカルボン酸誘導体、および参考例 8 で製造した化合物または相当する酸ハライド誘導体を用いて、参考例 9 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 (1)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸



5

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

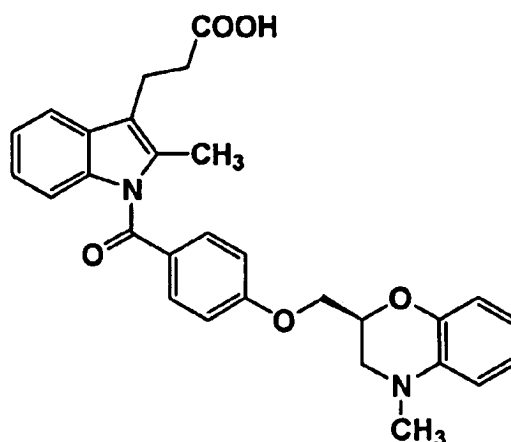
NMR (CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.76-6.62 (m, 3H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

10

実施例 3 (2)

3- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) プロパン酸

15

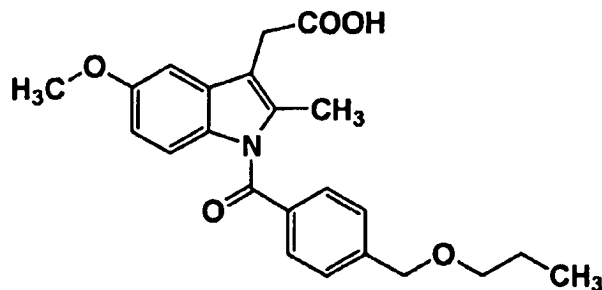


T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.08-6.94 (m, 4H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.74-4.60 (m, 1H),
 5 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 3 (3)

10 2 - (1 - (4 - プロポキシメチルベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸



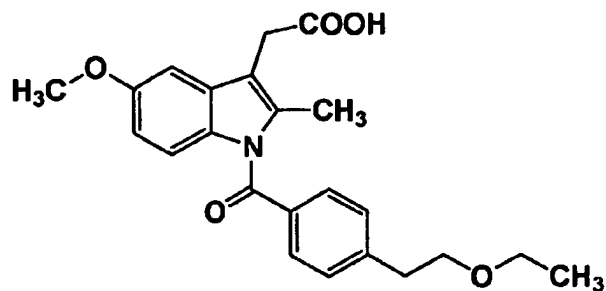
T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82 (s, 3H),
 15 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

3.70 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.68 (tq, $J = 6.5, 7.0$ Hz, 2H), 0.97 ($J = 7.0$ Hz, 3H)。

実施例 3 (4)

- 5 2- (1- (4- (2-エトキシエチル) ベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸

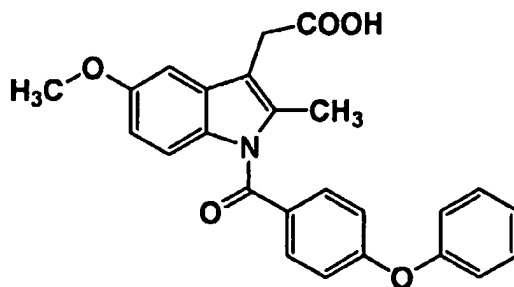


TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H),
 10 6.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 2H),
 3.69 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H),
 1.20 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H)。

実施例 3 (5)

- 15 2- (1- (4-フェノキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸



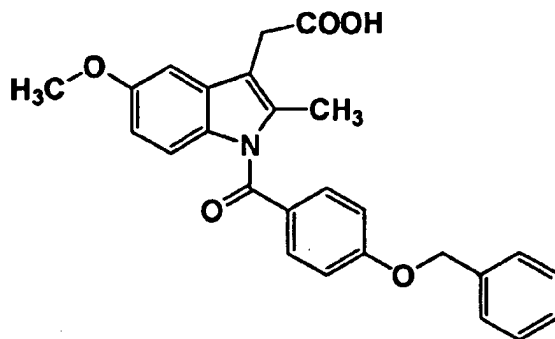
T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

5

実施例 3 (6)

2 - (1 - (4 - ベンジルオキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - メトキシ
インドール - 3 - イル) 酢酸

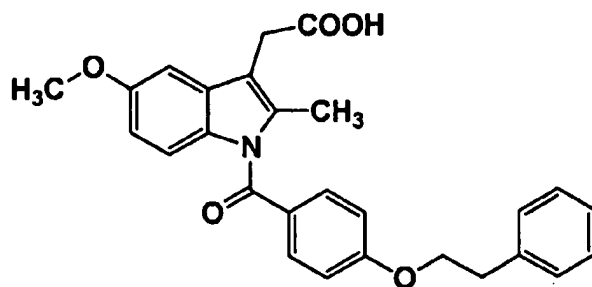


10 T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

15 実施例 3 (7)

2 - (1 - (4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 5 -
メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸



TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

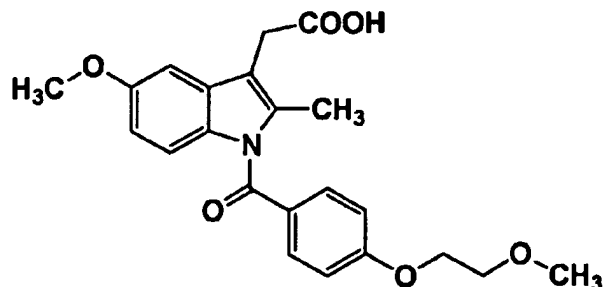
NMR (CDCl₃) : δ 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 3H),

6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82

(s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 3 (8)

2 - (1 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 5 -
 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸



TLC : R_f 0.23 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J =

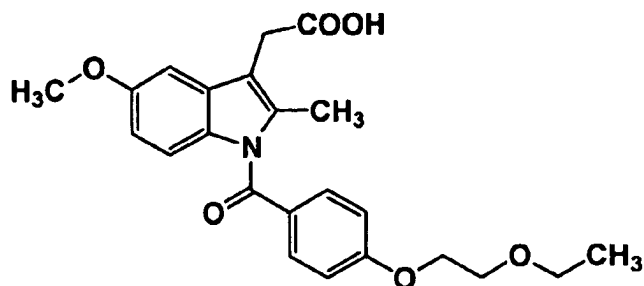
2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H),

3.83 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

実施例 3 (9)

2 - (1 - (4 - (2 - エトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 5 -

ーメトキシインドールー3-イル) 酢酸

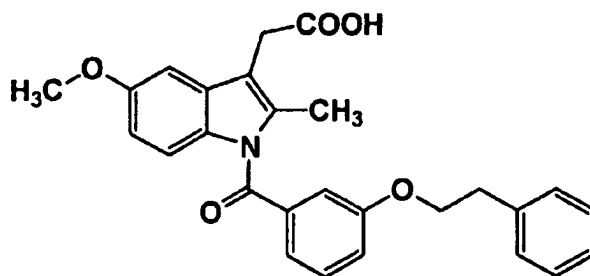


TLC : Rf 0.25 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.62 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 3 (10)

10 2-(1-(3-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸

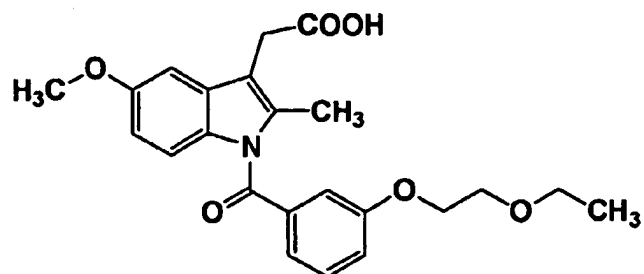


TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.72 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H)。

実施例 3 (11)

2 - (1 - (3 - (2 - エトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 5 -
 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸



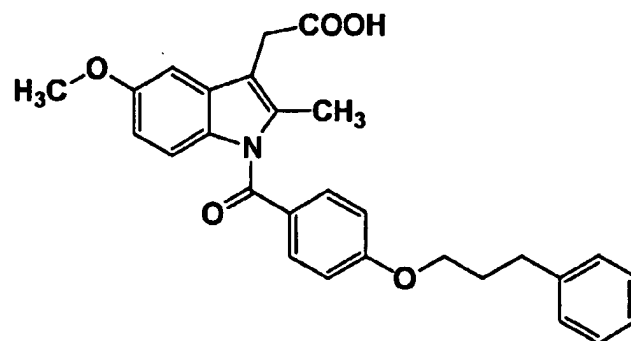
5

TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.84-7.76 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H),
 10 2.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H)。

実施例 3 (12)

2 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロポキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル -
 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸



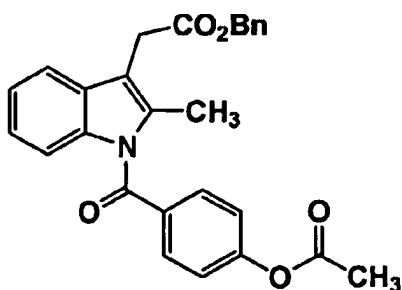
15

TLC : R_f 0.35 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.20 (dt, $J = 1.5, 6.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 5H)。

参考例 10

2 - (1 - (4 - アセチルオキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



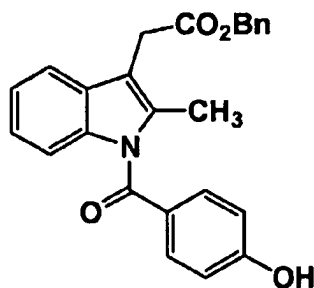
アルゴンガス雰囲気下、参考例 9 で製造した化合物 (3.45 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (281 mg) および 4 - アセチルオキシベンゾイルクロライド (3.68 g) の塩化メチレン (24 mL) 溶液を加えた後、水酸化ナトリウム (2.47 g) を加え、室温で 40 分間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液をそのまま次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

20 参考例 11

2 - (1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イ

ル) 酢酸・ベンジルエステル



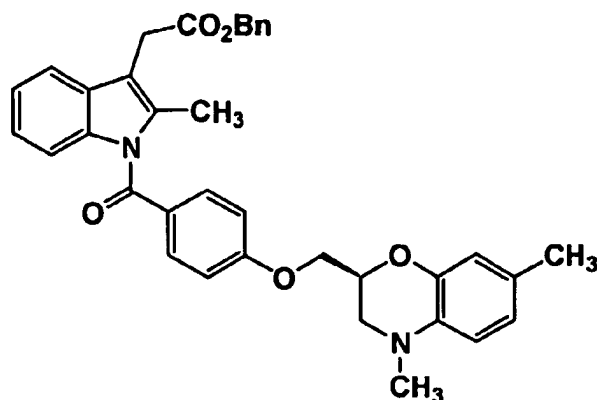
参考例 10 で製造したろ液にピペリジン (3.46m L) を室温に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、分液した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 7 : 3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3 g) を得た。

TLC : R_f 0.24 (ヘキサン：酢酸エチル= 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.15 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 4

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジンを 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



アルゴンガス雰囲気下、参考例 11 で製造した化合物 (100 mg) およ
び (2S) - 2 - ヒドロキシメチル - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ
- 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン (64.2 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL)
5 L) 溶液にトリフェニルホスフィン (216 mg) を加えた後、ジエチルア
ゾカルボキシレート (0.38 mL ; 40% トルエン溶液) を滴下し、室温で 4
0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記物性値を有す
る標題化合物 (50 mg) を得た。

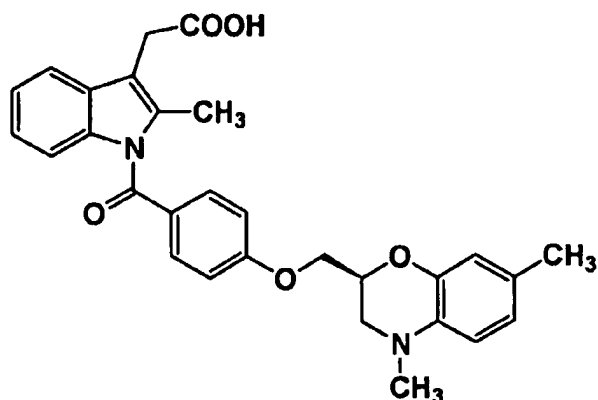
10 TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m,
5H), 7.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 4H), 6.73-6.60 (m, 3H), 5.14 (s, 2H),
4.72-4.63 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.76
(s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H),

15 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

実施例 5

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H
- 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチ
20 ルインドール - 3 - イル) 酢酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J =
 6.9 Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 4H), 6.74-6.60 (m, 3H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.30 (dd, J =
 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 2.7
 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.88(s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

10

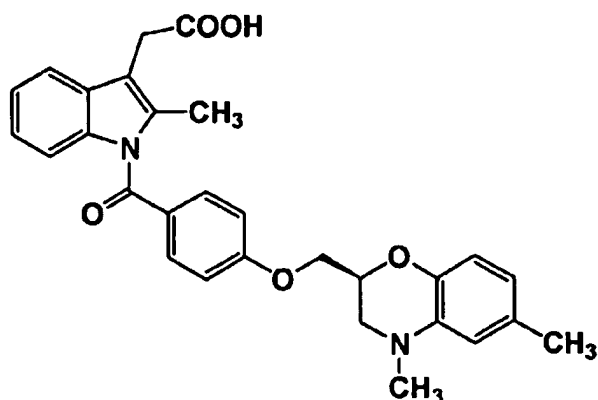
実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (10)

(2S) - 2 - ヒドロキシメチル - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ
 - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジンの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 4 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明

- 15 化合物を得た。

実施例 6 (1)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H
 - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチ
 20 ルインドール - 3 - イル) 酢酸

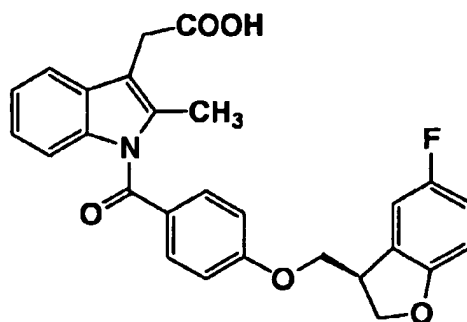


TLC : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 4H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 6 (2)

- 10 2- (1- (4- ((3R) -5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



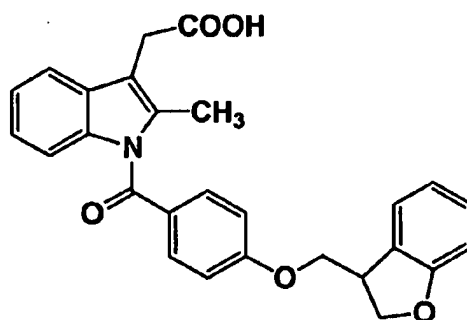
TLC : R f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m,

2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.68-6.56 (m, 2H), 4.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

5 実施例 6 (3)

2- (1- (4- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

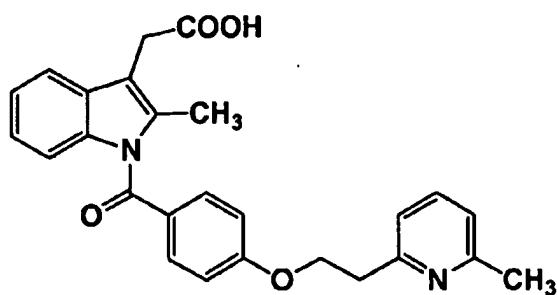


TLC : R_f 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.83 (m, 5H), 4.73 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

15 実施例 6 (4)

2- (1- (4- (2- (6-メチルピリジン-2-イル) エトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



T L C : R f 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

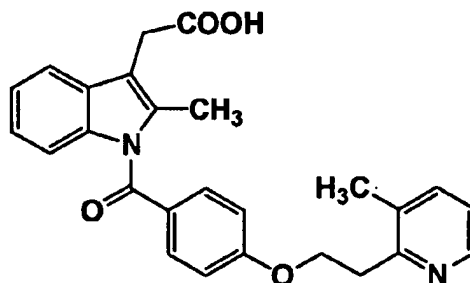
NMR (CDCl₃) : δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.53

(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17-6.93 (m, 5H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.6 Hz,

5 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 6 (5)

2 - (1 - (4 - (2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ) ベン
ゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



10

T L C : R f 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H),

7.01 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.6 Hz,

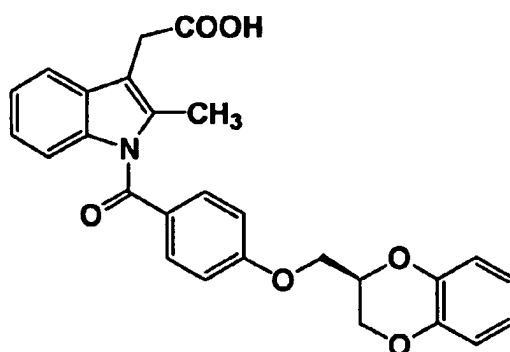
2H), 3.71 (s, 2H), 3.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

15

実施例 6 (6)

2 - (1 - (4 - ((2 R) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメトキ

シ) ペンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

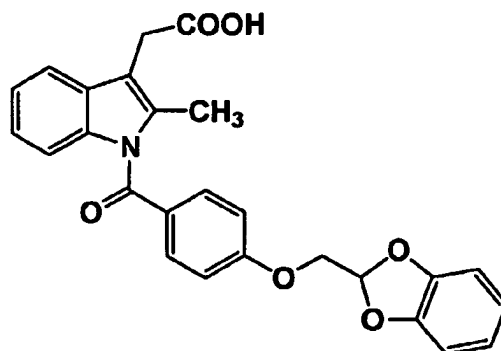


TLC : R_f 0.57 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.77-7.70 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H),
 5 7.08-6.85 (m, 8H), 4.61 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.2,
 5.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s,
 2H), 2.42 (s, 3H)。

実施例 6 (7)

10 2 - (1 - (4 - (1 , 3 - ジオキサインダン - 2 - イルメトキシ) ペンゾ
 イル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



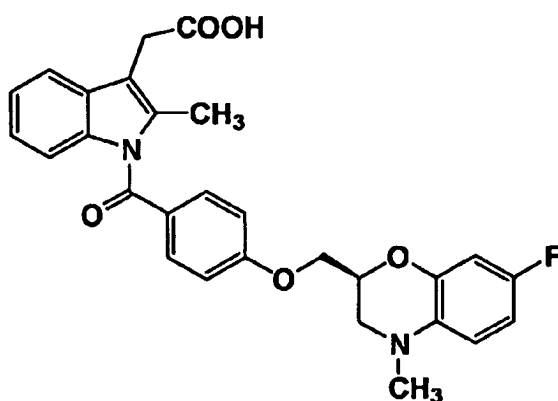
TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J

= 7.8, 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 4H), 6.86 (s, 4H), 6.49 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

実施例 6 (8)

- 5 2- (1- (4- ((2S) - 7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

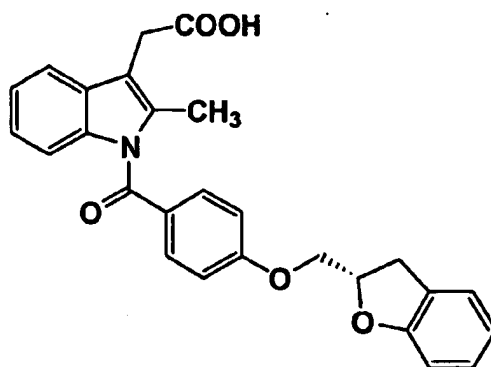


TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 3H), 6.64-6.56 (m, 3H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

15 実施例 6 (9)

2- (1- (4- ((2S) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

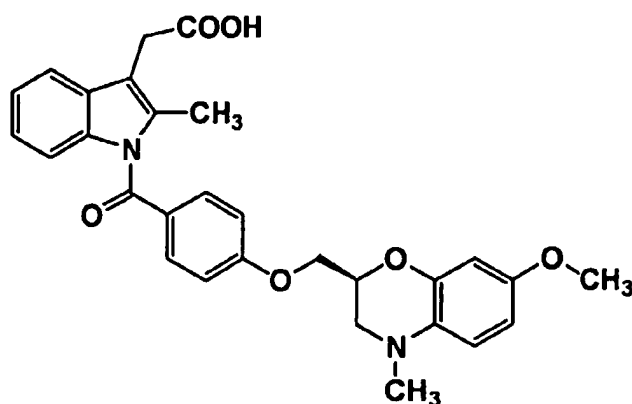


TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.74-7.69 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H),
 7.06-6.81 (m, 6H), 5.19 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 4.2
 5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 16.2, 9.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 1H),
 2.41 (s, 3H)。

実施例 6 (10)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒド
 10 ロー2H-1, 4-ベンズオキサジシン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -
 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dt,

J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 4H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.33 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

5

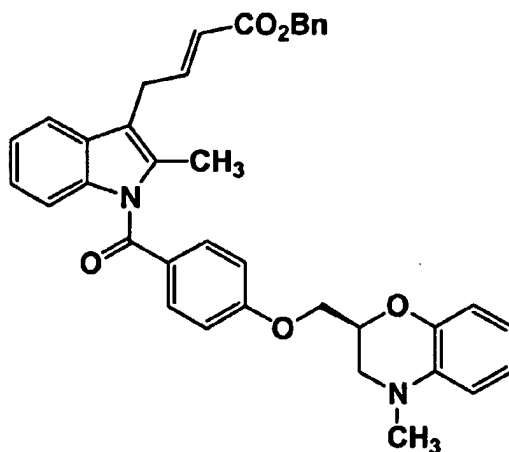
実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (40)

参考例 9 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および参考例 8 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

10

実施例 7 (1)

(2E) - 4 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) - 2 - ブテン酸・ベンジルエステル



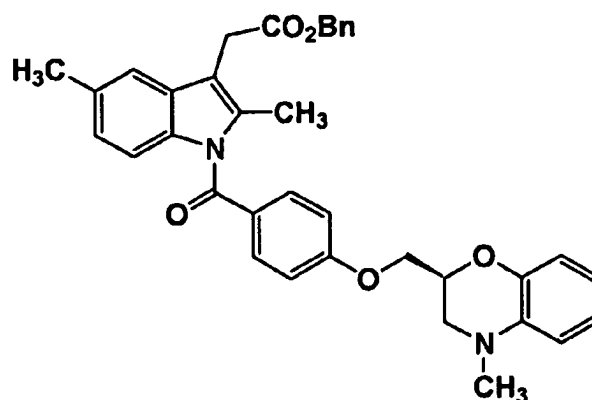
15

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

実施例 7 (2)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2, 5-ジメチ
ルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

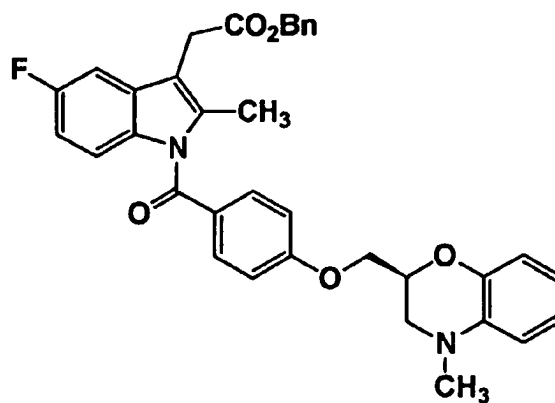


TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5

実施例 7 (3)

2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオロ-
2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

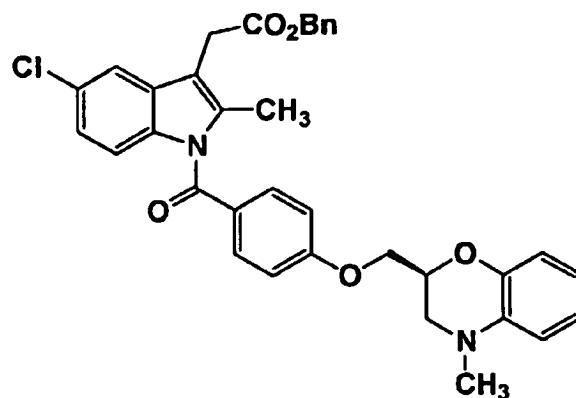


10

TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 7 (4)

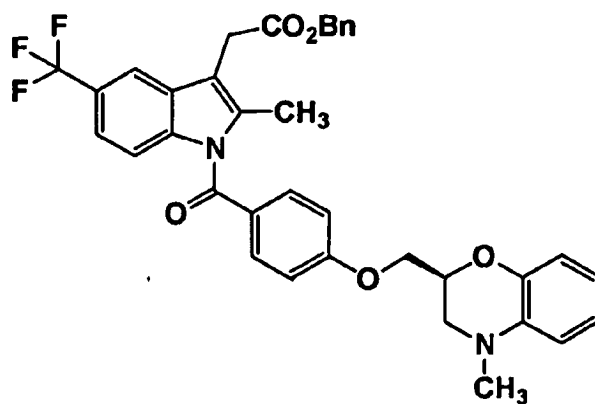
2- (1- (4- ((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



5 TLC : R f 0.81 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (5)

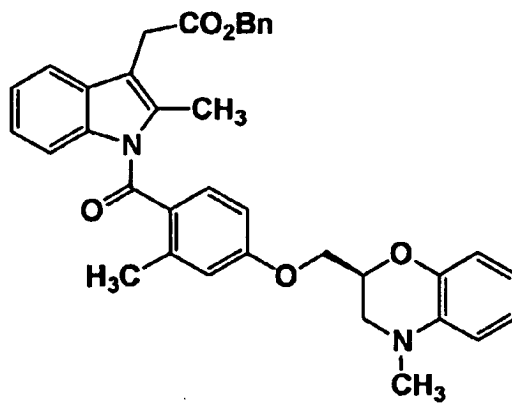
2- (1- (4- ((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -5-トリフルオ
10 ロメチル-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R f 0.81 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (6)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



5

TLC: R_f 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3) ;

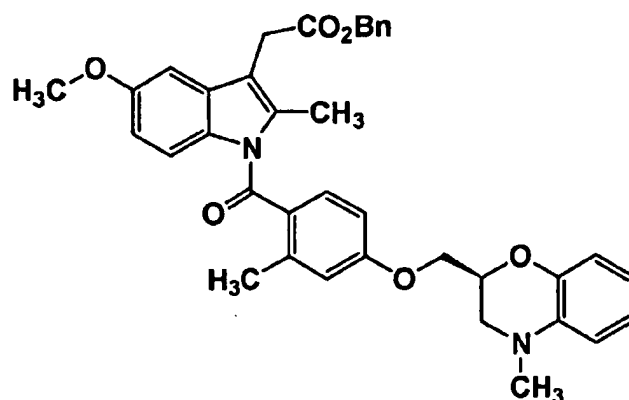
NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 7H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.93-6.76 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

10

実施例 7 (7)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

15

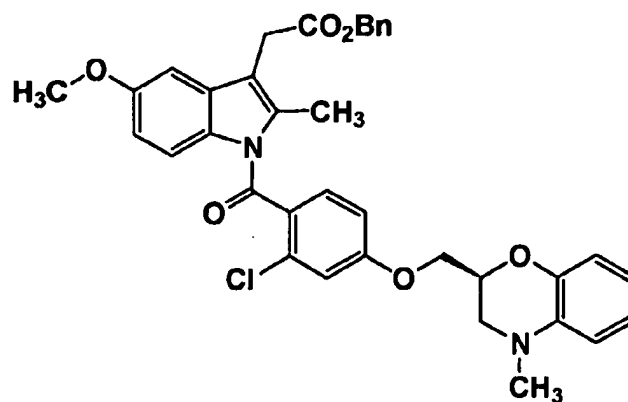


TLC : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.24 (m, 6H), 7.00-6.76 (m, 6H), 6.76-6.64 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 7 (8)

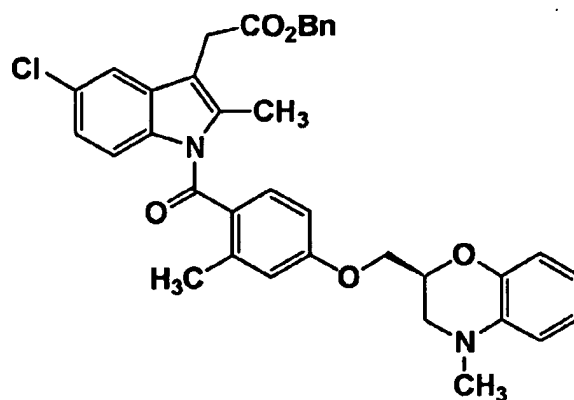
2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 。

実施例 7 (9)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5
 5 - クロロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

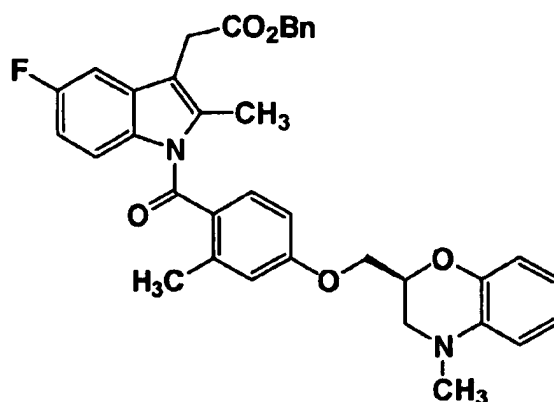


TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 6H), 7.02-6.76 (m, 6H),
 6.75-6.66 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H),
 10 4.18 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J
 = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.29 (s, 6H)。

実施例 7 (10)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5
 15 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

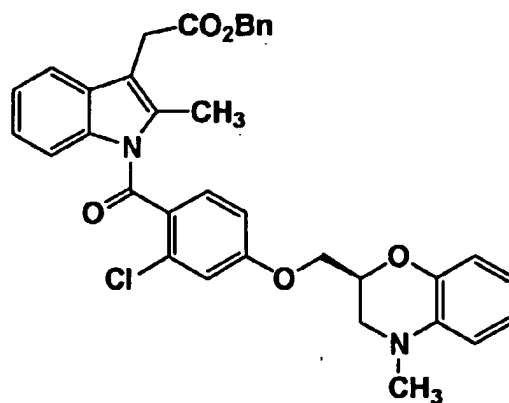


TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.24 (m, 6H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 6.92-6.75 (m, 5H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 7 (11)

- 10 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジーン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

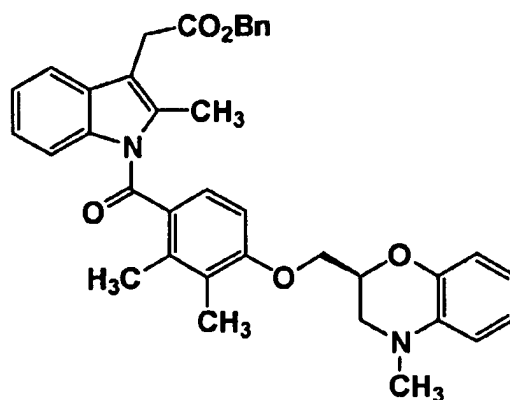


TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.54-7.40 (m, 2H), 7.40-7.03 (m, 9H), 6.97-6.82 (m, 3H),
6.75-6.67 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H),
4.20 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd,
5 J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 7 (12)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2, 3 - ジメチルベンゾイル)
10 - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



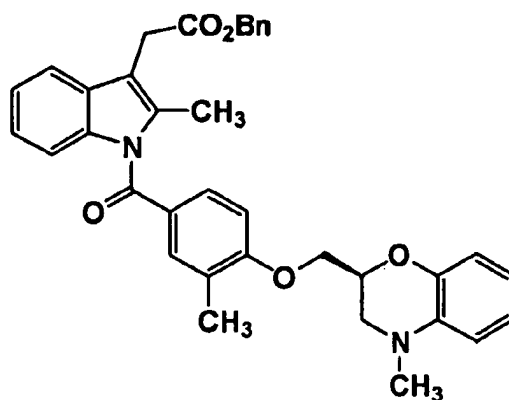
TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 2H),
7.10-7.03 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.77-6.67 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.72-4.67 (m,
15 1H), 4.30-4.08 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H),
2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

実施例 7 (13)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-
-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

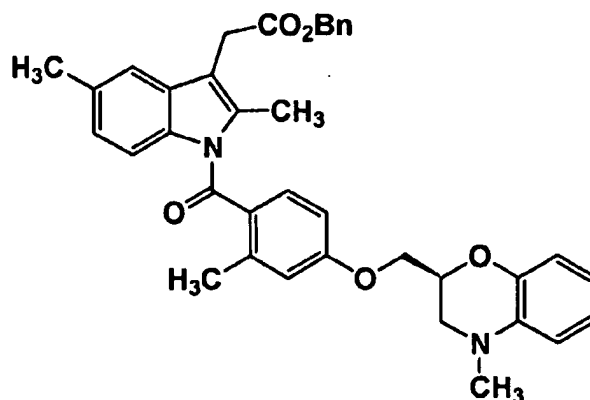


TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

10 実施例 7 (14)

2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

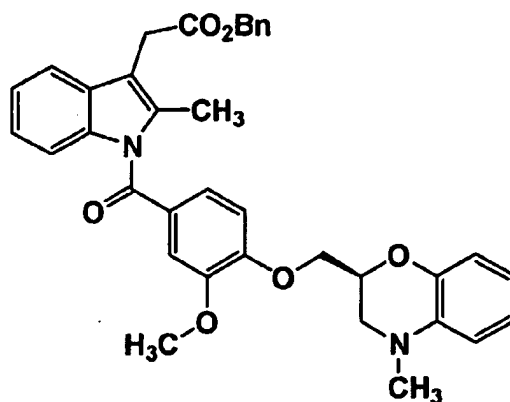


TLC : R f 0.58 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.23 (m, 6H), 6.96-6.76 (m, 7H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 7 (15)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



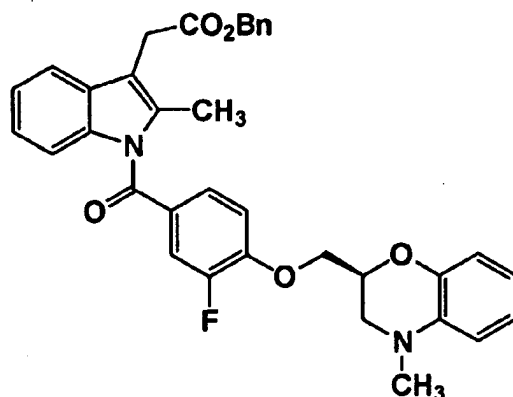
TLC : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 6H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.72-6.67 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz 1H), 2.91 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

5

実施例 7 (16)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - フルオロベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



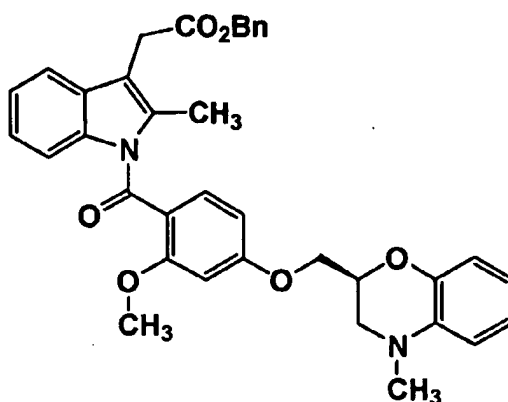
10

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56-6.68 (m, 16H), 5.14 (s, 2H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

15 実施例 7 (17)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

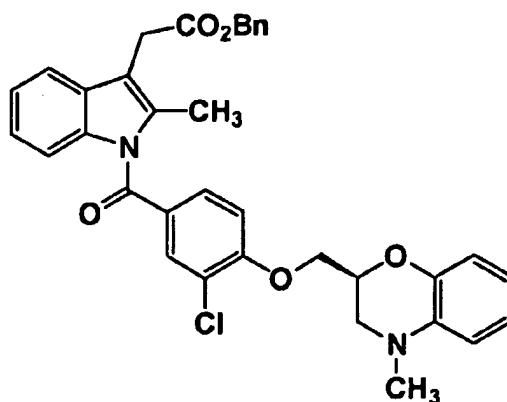


TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.55-7.00 (m, 10H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.76-6.65 (m, 2H),
 6.62-6.47 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H),
 5 4.20 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz,
 1H), 3.29 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 7 (18)

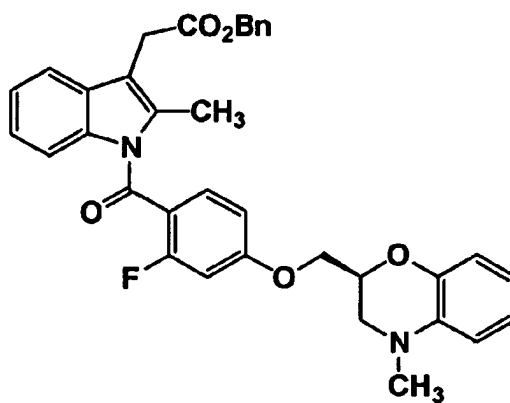
2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 10 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - クロロベンゾイル) - 2
 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) 。

実施例 7 (19)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



5

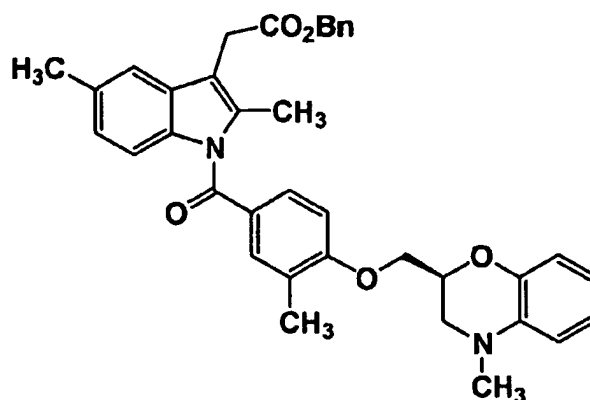
TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.74-6.68 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

10

実施例 7 (20)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

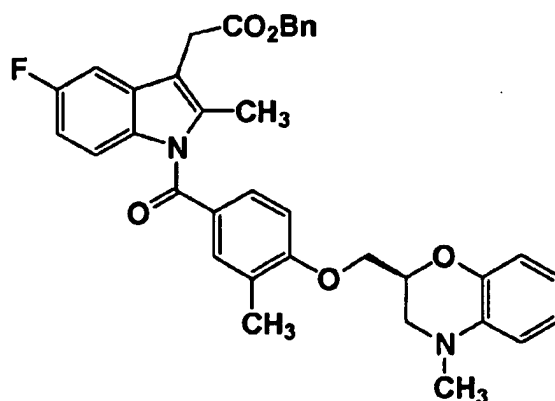


TLC : R_f 0.54 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.59 (brs, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.96-6.81 (m, 5H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 7 (21)

- 10 2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

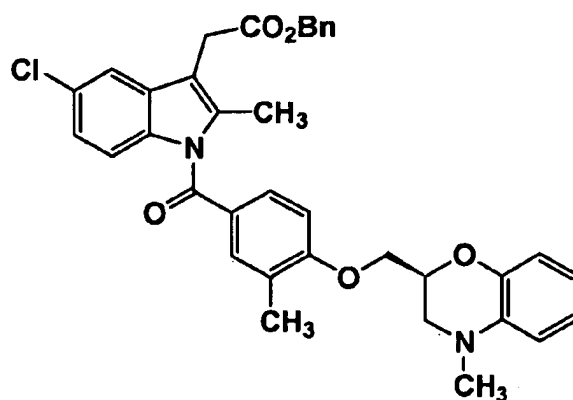


TLC : Rf 0.55 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.93-6.67 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 7 (22)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - クロロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

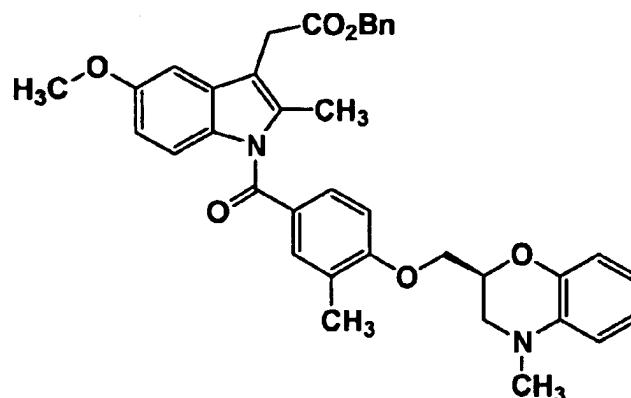


TLC : Rf 0.57 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.45 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 5H), 7.04-6.81 (m, 5H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 7 (23)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジンを 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



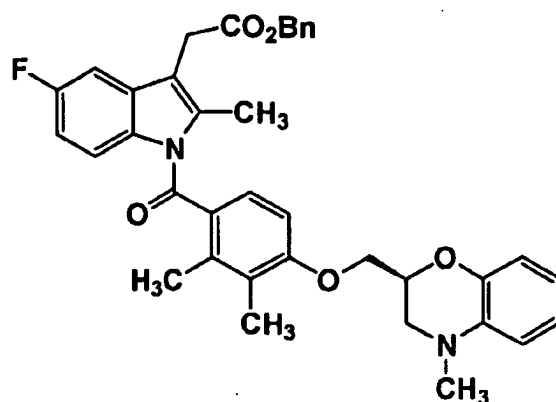
- 5 TLC : R_f 0.50 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.95-6.81 (m, 5H),
 6.76-6.62 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H),
 4.22 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz,
 1H), 3.32 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

10

実施例 7 (24)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジンを 2 - イルメトキシ) - 2, 3 - ジメチルベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステ

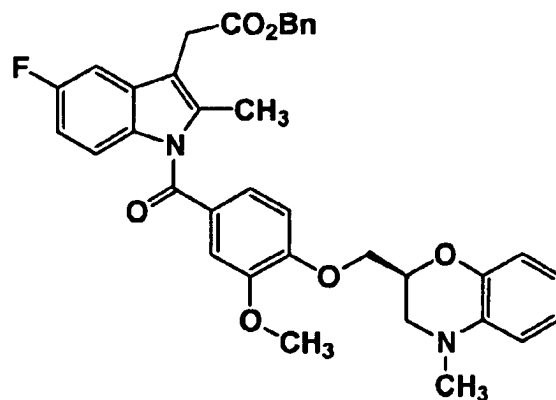
15 ル



TLC : R f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (25)

- 5 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2H- 1, 4-ベンズオキサジン- 2-イルメトキシ) - 3-メトキシベンゾイル) - 5-フルオロ- 2-メチルインドール- 3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



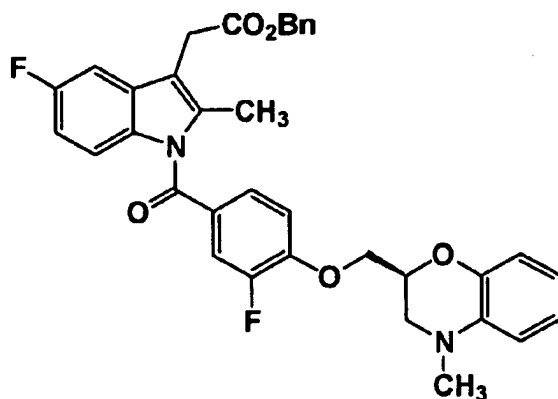
TLC : R f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

10

実施例 7 (26)

- 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2H- 1, 4-ベンズオキサジン- 2-イルメトキシ) - 3-フルオロベンゾイル) -

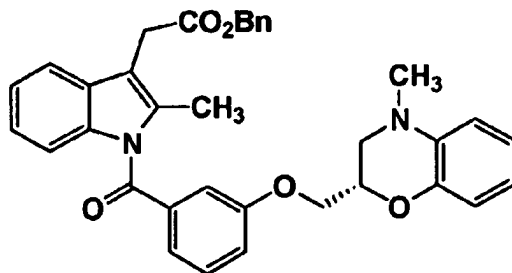
5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

5 実施例 7 (27)

2-(1-(3-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

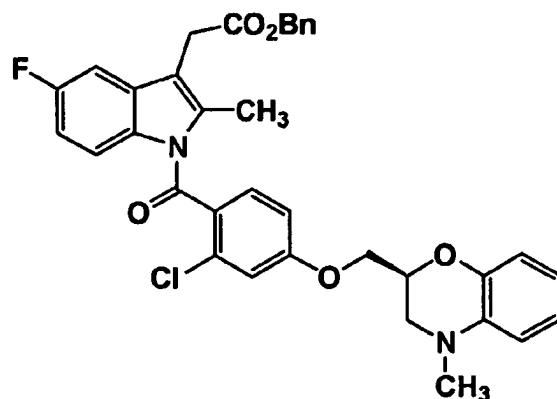


10 TLC : R_f 0.61 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.54-7.46 (m, 1H), 7.40-7.00 (m, 12H), 6.90-6.79 (m, 2H), 6.74-6.63 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

実施例 7 (28)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



5

TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

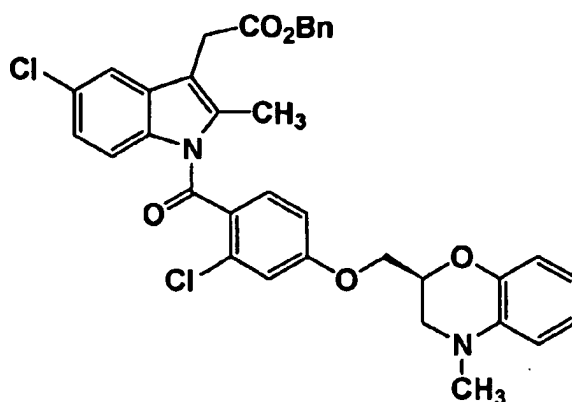
NMR (CDCl₃) : δ 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 7H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.80 (m, 4H), 6.76-6.68 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

10

実施例 7 (29)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

15

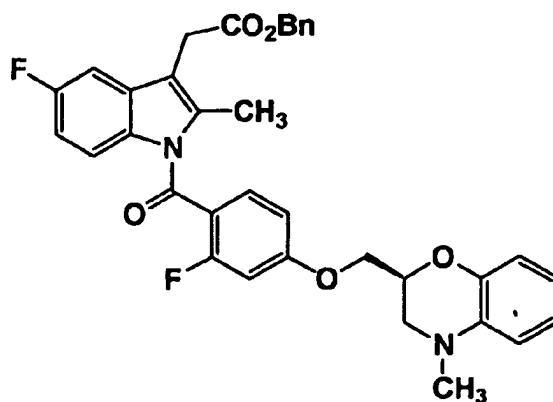


TLC : R f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47-7.40 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 5H), 7.20-7.00 (m, 3H),
 6.98-6.82 (m, 3H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.29 (dd, J =
 5 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7
 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 7 (30)

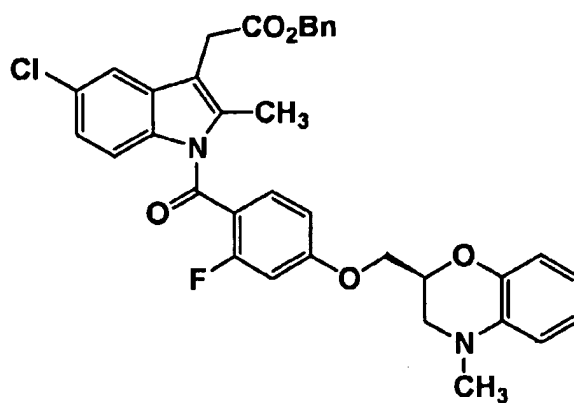
2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 10 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) -
 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R f 0.52 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) 。

実施例 7 (31)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

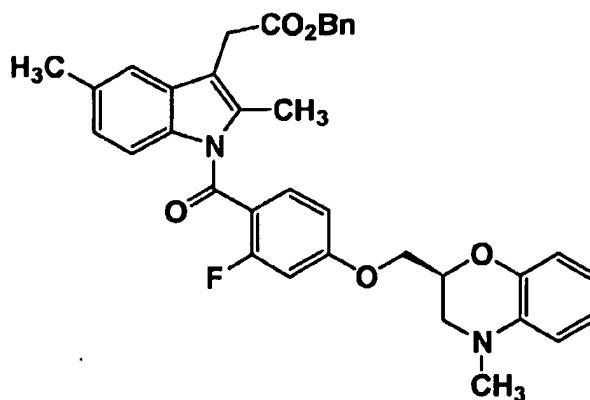


5

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (32)

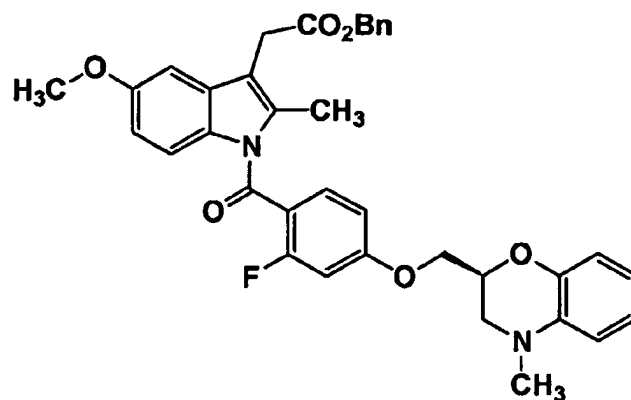
2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (33)

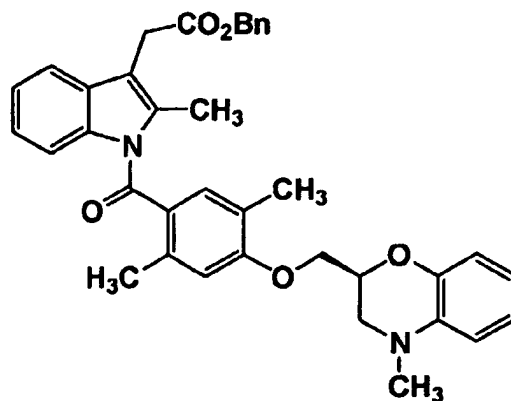
- 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンズオキサジンを2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -
5 5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (34)

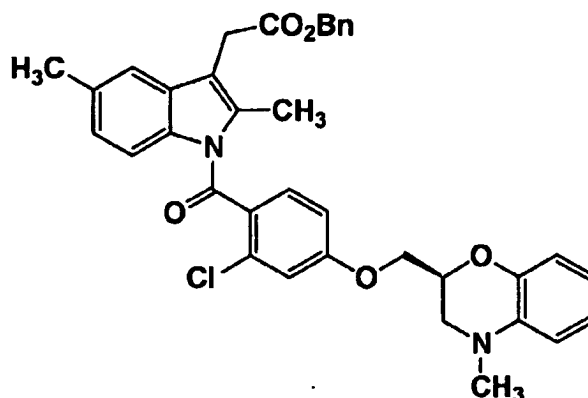
- 10 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンズオキサジンを2-イルメトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル)
-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R f 0.74 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 7 (35)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロベンゾイル) - 2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

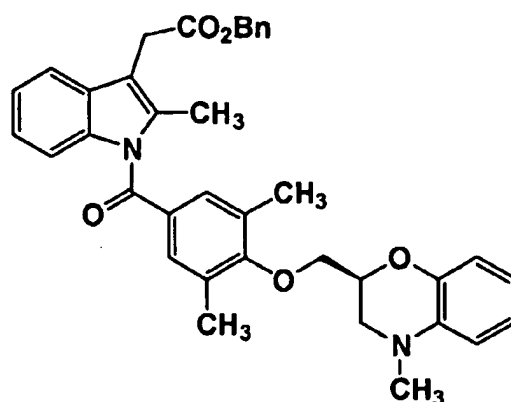


TLC : R f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.44-7.20 (m, 6H), 7.07-6.80 (m, 7H), 6.76-6.65 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 7 (36)

15 2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3, 5 - ジメチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

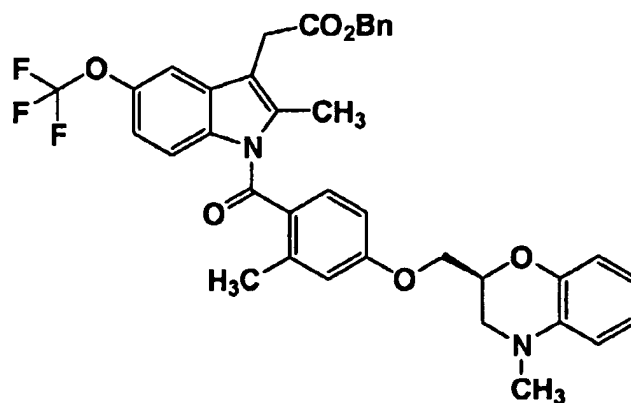


TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56-7.24 (m, 8H), 7.18-6.96 (m, 3H), 6.91-6.80 (m, 2H),
 6.76-6.66 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.76 (s, 2H),
 5 3.44 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s,
 3H), 2.32 (s, 6H)。

実施例 7 (37)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 10 4 - ベンズオキサジンを 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5
 - トリフルオロメトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジ
 ルエステル

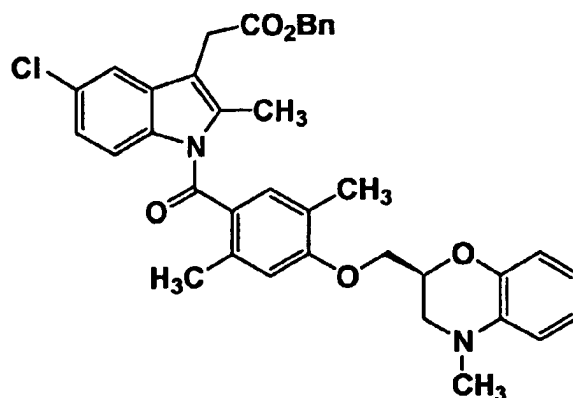


TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.38-7.25 (m, 7H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96-6.76 (m, 5H),
6.75-6.66 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H),
4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd,
5 J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

実施例 7 (38)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
4 - ベンズオキサジノン - 2 - イルメトキシ) - 2, 5 - ジメチルベンゾイル)
10 - 5 - クロロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



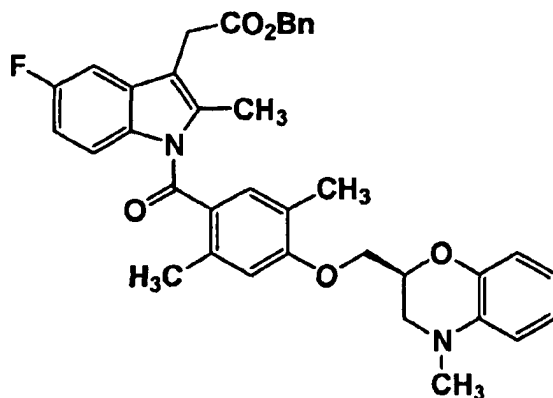
TLC : R_f 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.04-6.82
(m, 4H), 6.75-6.67 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz,
15 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31
(dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

実施例 7 (39)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

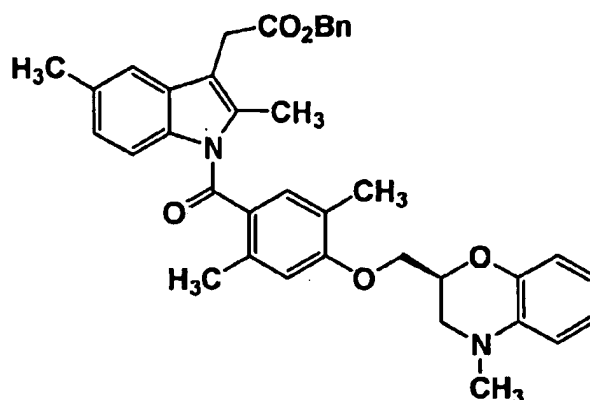


- 5 TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.23 (m, 5H), 7.20-7.08 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H),
 6.93-6.66 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H),
 4.20 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J
 = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

10

実施例 7 (40)

2-(1-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2,5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル



TLC : R f 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

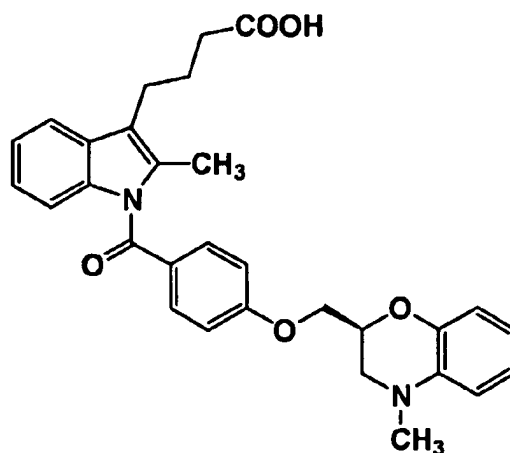
NMR (CDCl₃) : δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.96-6.82 (m, 5H), 6.75-6.67 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (40)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (40) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 8 (1)

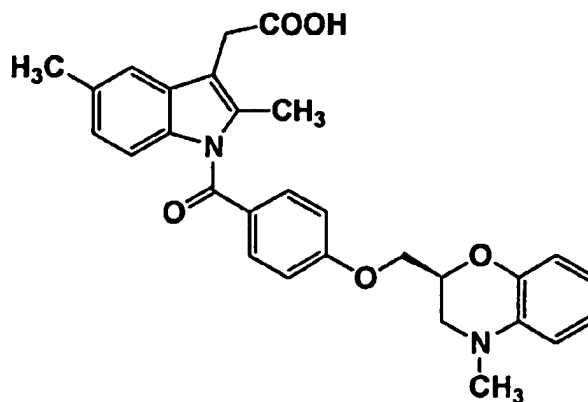
4 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジーン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) ブタン酸



TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 4H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H),
 5 4.32 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 2H)。

実施例 8 (2)

- 10 2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 ,
 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 , 5 - ジメチ
 ルインドール - 3 - イル) 酢酸

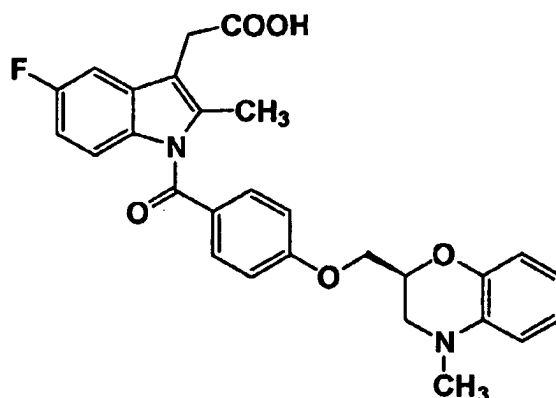


TLC : R_f 0.39 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 2H),
6.90-6.80 (m, 4H), 6.73-6.70 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H),
4.21 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (dd,
5 J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 8 (3)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 5 - フルオロ -
10 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



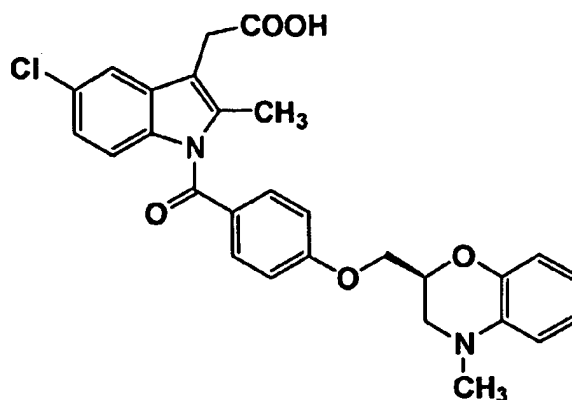
TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H),
6.95-6.65 (m, 6H), 4.68 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 6.0
15 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H),
2.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

実施例 8 (4)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

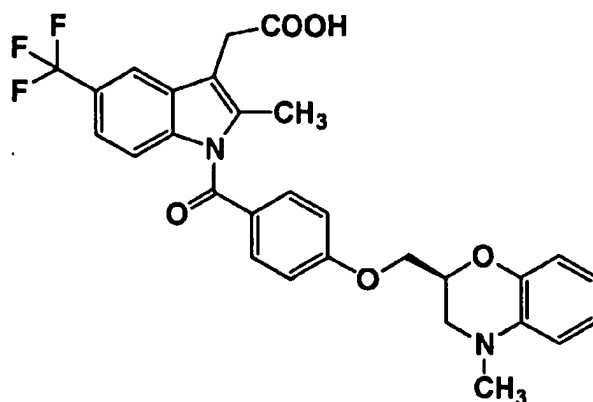


TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.73-6.70 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.31 (dd, J=9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (dd, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

10 実施例 8 (5)

2-(1-(4-(2-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイル)-5-トリフルオロメチル-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

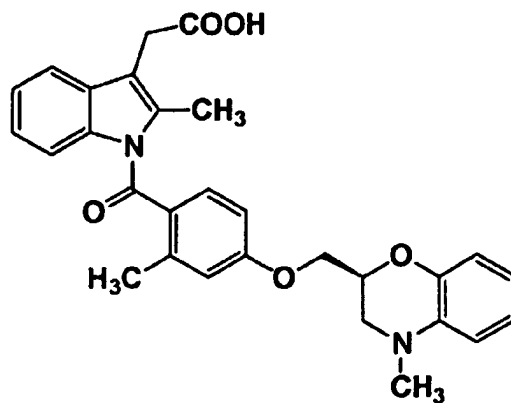


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

実施例 8 (6)

- 10 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

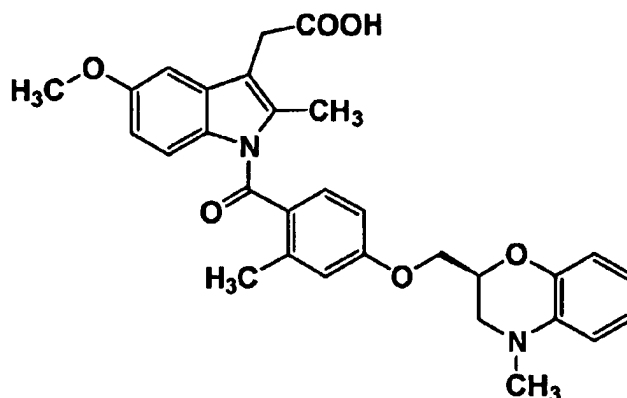


T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H),
7.11-6.95 (m, 2H), 6.94-6.76 (m, 3H), 6.76-6.65 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd,
J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4,
1.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 8 (7)

2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 ,
4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5
10 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



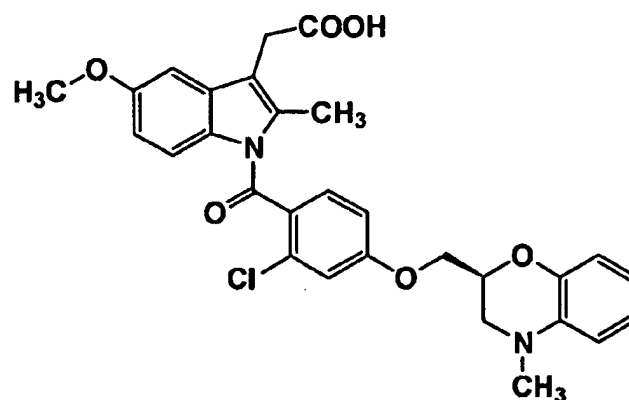
T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96-6.76 (m, 6H), 6.75-6.64 (m, 3H),
4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.82
15 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H),
2.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 8 (8)

2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 ,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-クロロベンゾイル)-5-
-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

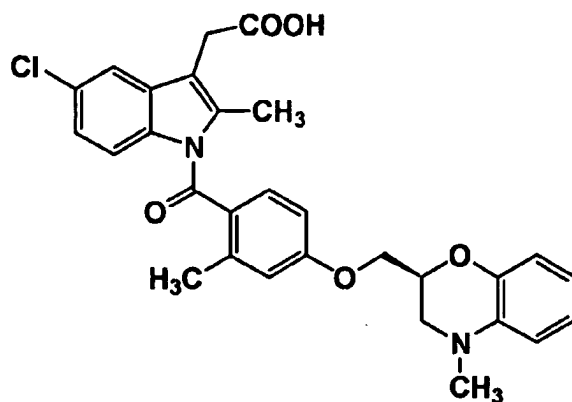


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00-6.80 (m, 4H), 6.75-6.65 (m, 3H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

10 实施例 8 (9)

2-(1-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

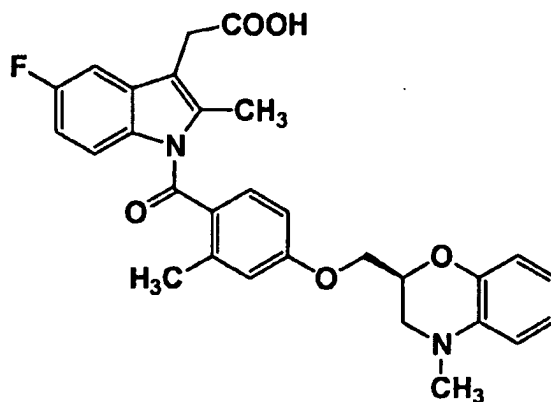


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.76 (m, 5H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 8 (10)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

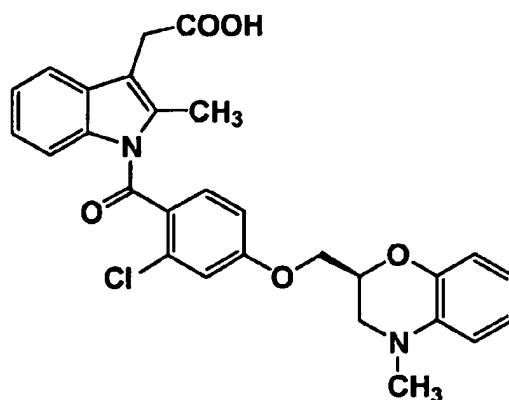


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 6.92-6.74 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 8 (11)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

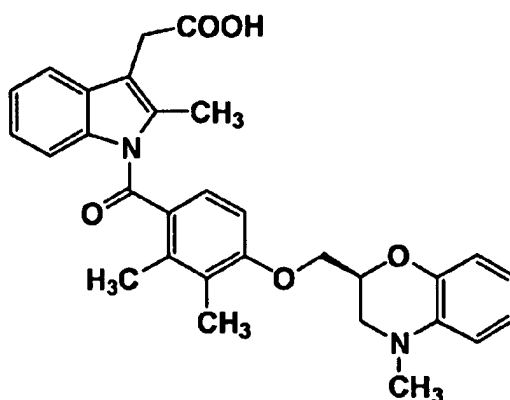


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.52-7.42 (m, 2H), 7.33-7.04 (m, 4H), 6.98-6.82 (m, 3H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 8 (12)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイル)-
2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

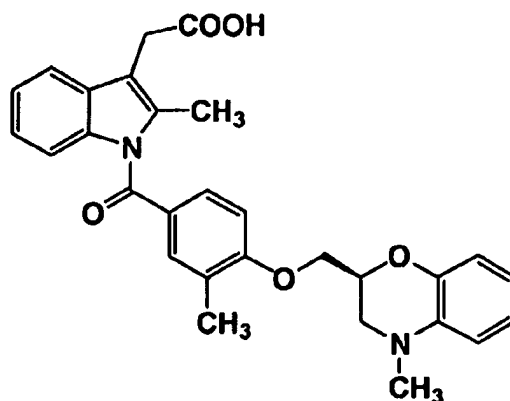


TLC: R_f 0.63 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

5 NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.77-6.67 (m, 3H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

実施例 8 (13)

10 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

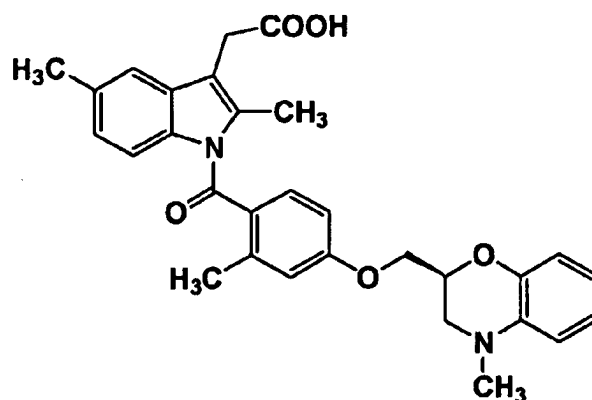


T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 8 (14)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸

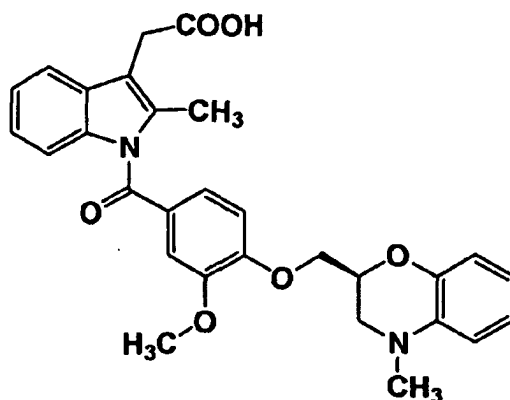


T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.76 (m, 7H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 8 (15)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

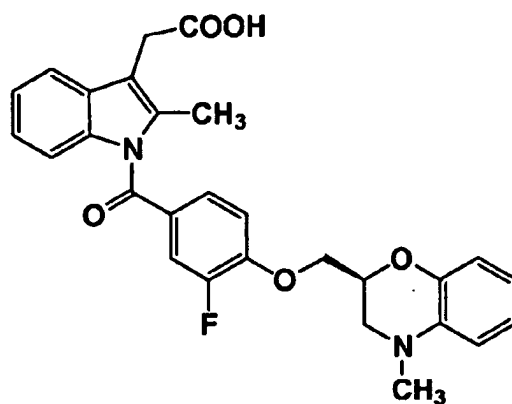


- 5 TLC : R_f 0.65 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.08-6.81 (m, 5H), 6.72-6.66 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.26 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

10

実施例 8 (16)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - フルオロベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

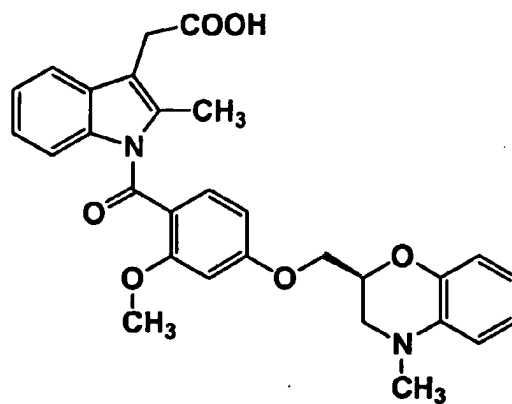


TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.57-7.48 (m, 3H), 7.19 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (brs, 1H)。

実施例 8 (17)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

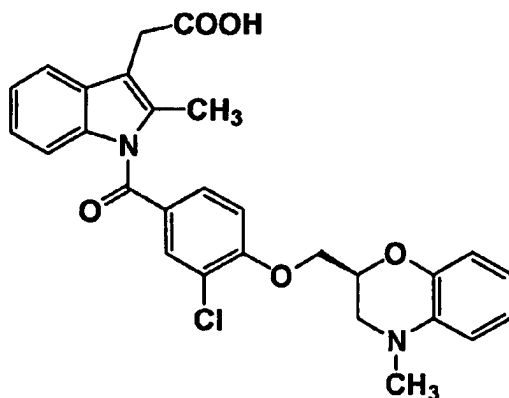


TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H),
 6.93-6.83 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.1
 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz,
 1H), 3.72 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 11.7, 6.6
 5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

実施例 8 (18)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-クロロベンゾイル) -2
 10 -メチルインドール-3-イル) 酢酸

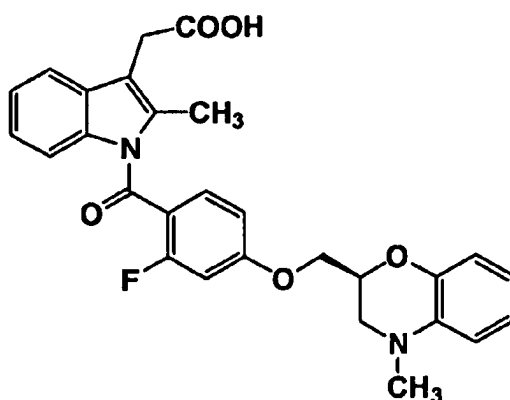


TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.51
 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 3H), 6.92-6.82 (m,
 15 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.45 (dd,
 J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

実施例 8 (19)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)-
2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

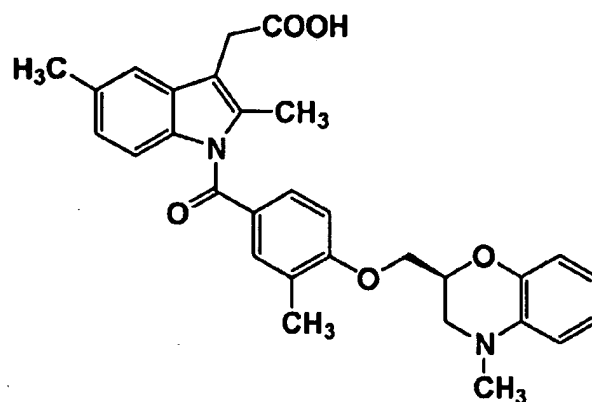


TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.75-6.68 (m, 3H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

10 実施例 8 (20)

2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸

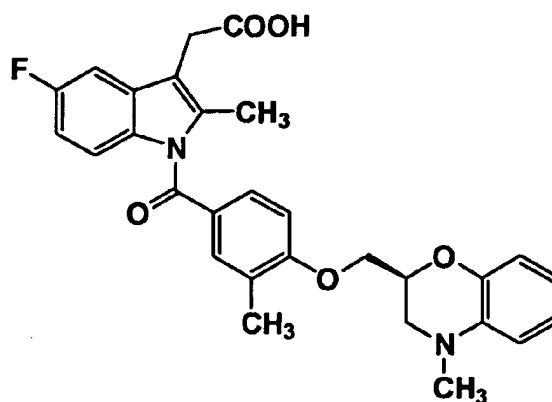


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.62-7.52 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.93-6.81 (m, 5H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 8 (21)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



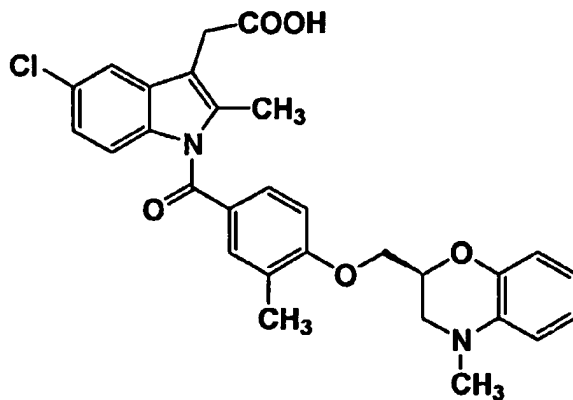
TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.61-7.51 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.67 (m, 7H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

5

実施例 8 (22)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジノン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - クロロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



10

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

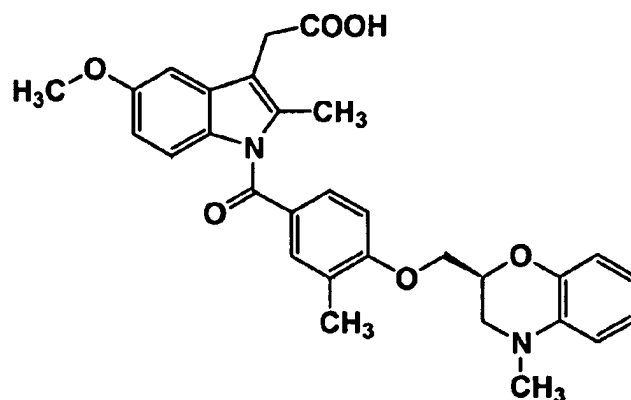
NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.94-6.81 (m, 4H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

15

実施例 8 (23)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジノン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メチルベンゾイル) - 5

ーメトキシー2ーメチルインドールー3ーイル) 酢酸

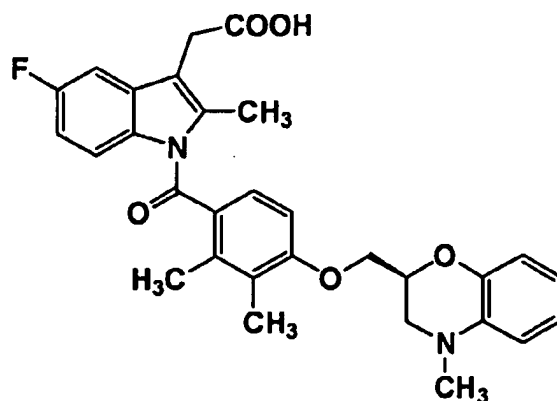


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.62-7.52 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 4H),
 5 6.76-6.63 (m, 3H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.6,
 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J =
 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 8 (24)

10 2-(1-(4-(2-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,
 4-ベンズオキサジシン-2-イルメトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



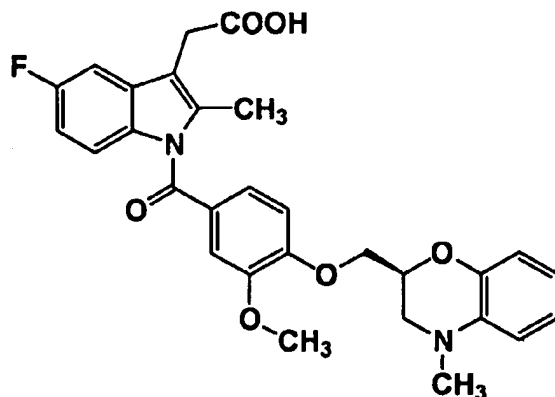
TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.18-7.02 (m, 3H), 6.92-6.67 (m, 6H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

5

実施例 8 (25)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - メトキシベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



10

TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

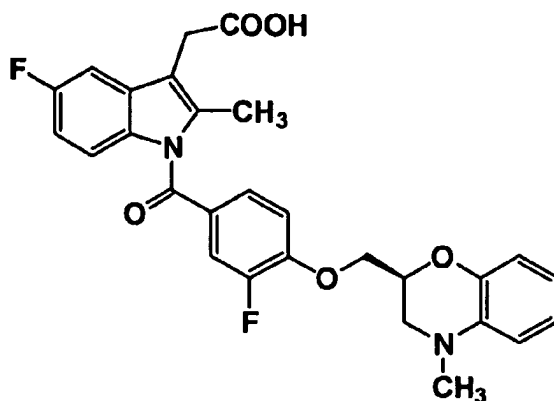
NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.00-6.66 (m, 7H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

15

実施例 8 (26)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 3 - フルオロベンゾイル) -

5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.55-7.46 (m, 3H), 7.19-6.70 (m, 7H), 4.75-4.68 (m, 1H),

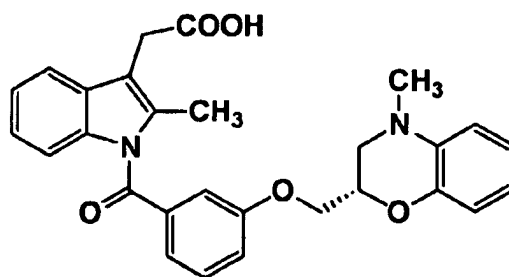
5 4.40-4.26 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 8 (27)

2-(1-(3-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,

4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル)-2-メチルイン

10 ドール-3-イル) 酢酸



TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

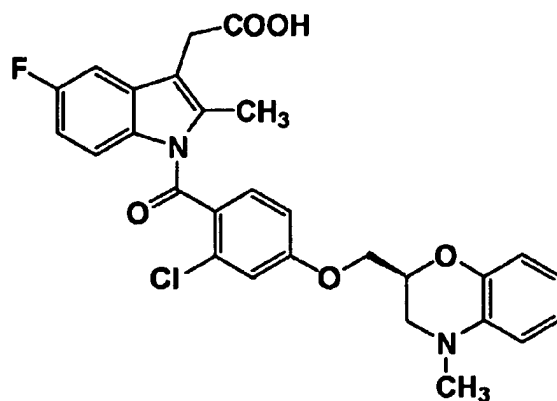
7.34-7.24 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.74-

15 6.64 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 9.9, 6.9

Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

実施例 8 (28)

- 5 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



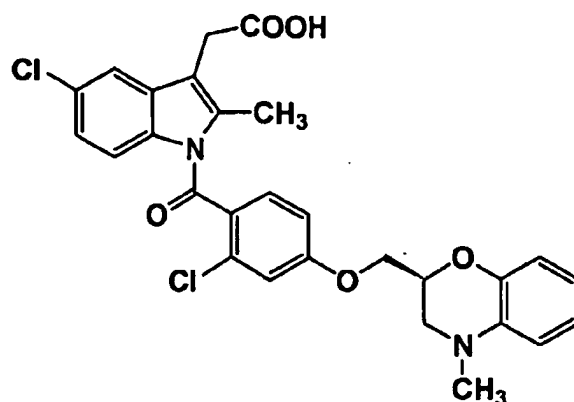
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.80 (m, 4H), 6.75-6.68 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

15

実施例 8 (29)

- 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

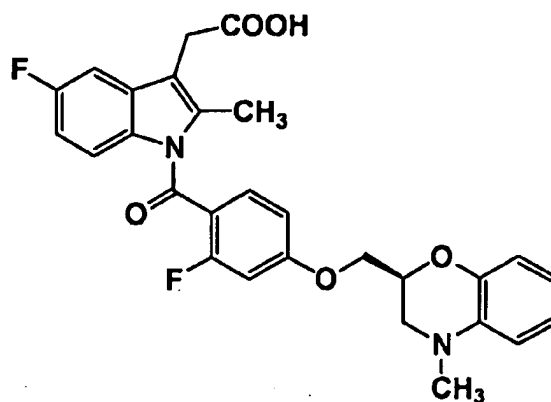


TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H),
 6.99-6.82 (m, 3H), 6.75-6.68 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz,
 5 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27
 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

実施例 8 (30)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 10 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) -
 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

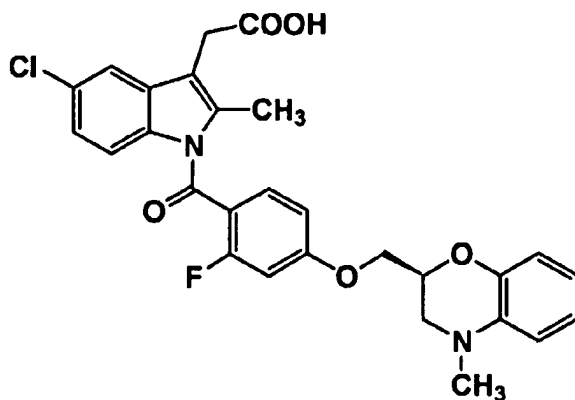


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.92-6.68 (m, 7H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

5 実施例 8 (31)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) - 5 - クロロ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



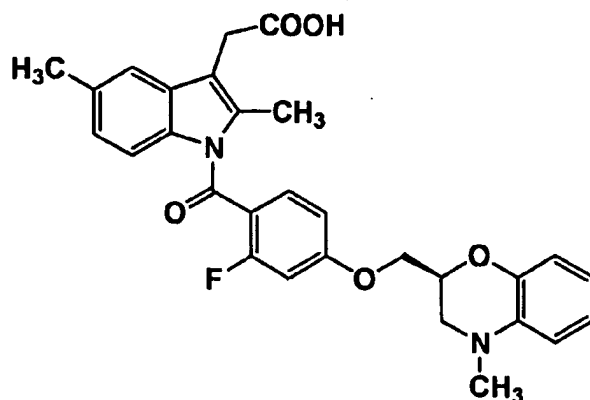
10 TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.73-6.68 (m, 3H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

15

実施例 8 (32)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸

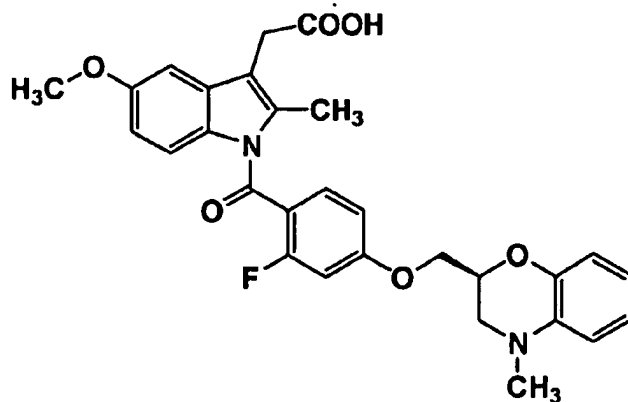


TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1, 1H), 6.92-6.83 (m, 4H), 6.74-6.70 (m, 4H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 6H)。

実施例 8 (33)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



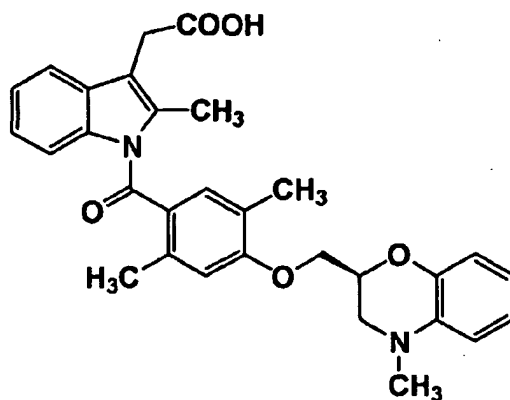
TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m,

4H), 6.74-6.68 (m, 4H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (d d, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

5 実施例 8 (34)

2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを-2-イルメトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



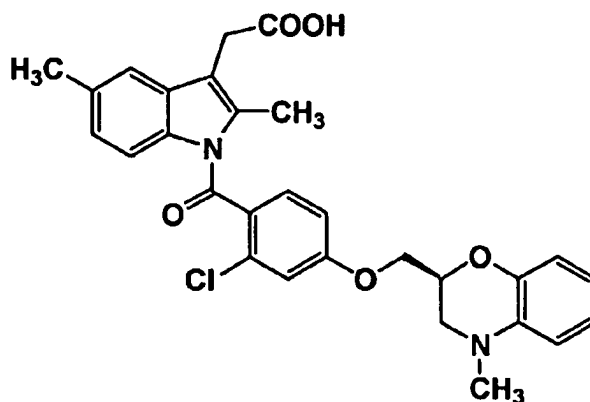
10 TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 3H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

15

実施例 8 (35)

2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル)-2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸

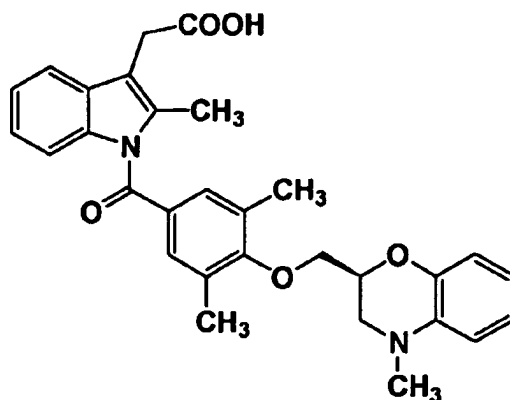


TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06-6.82 (m, 7H), 6.75-6.67 (m, 2H),
 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.70
 5 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H),
 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 8 (36)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 10 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 3, 5 - ジメチルベンゾイル)
 - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



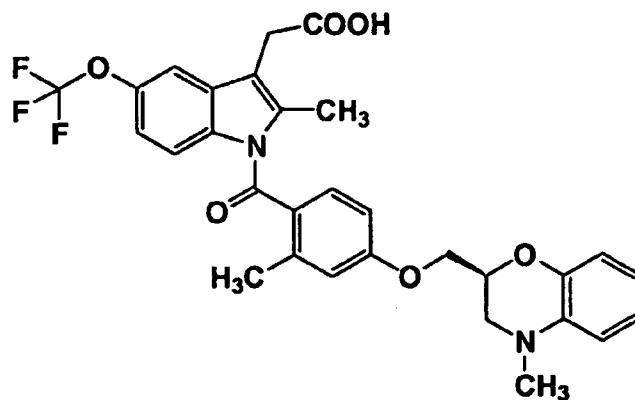
TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)。

5

実施例 8 (37)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -5-トリフルオロメトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



10

TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

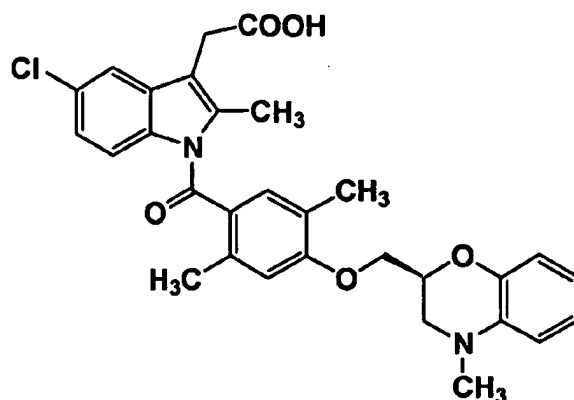
NMR (CDCl₃) : δ 7.37-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96-6.75 (m, 5H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

15

実施例 8 (38)

2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イルメトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル)

—5—クロロ—2—メチルインドール—3—イル) 酢酸

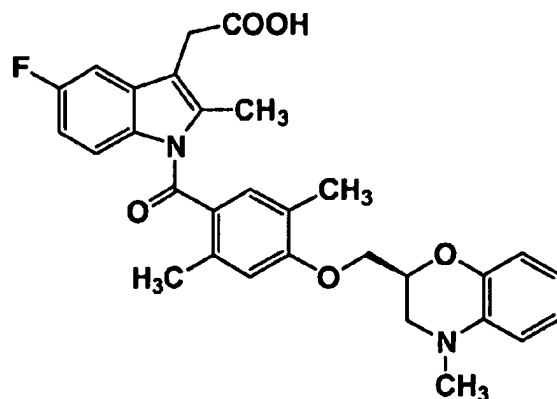


TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 6.76-6.67 (m, 3H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

实施例 8 (39)

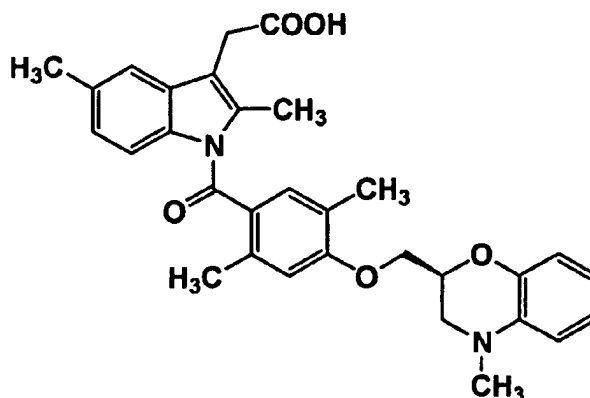
10 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル)酢酸



TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.19-7.11 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 6.93-6.67 (m, 6H),
 4.74-4.64 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.68
 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H),
 5 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

実施例 8 (40)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1,
 4 - ベンズオキサジソン - 2 - イルメトキシ) - 2, 5 - ジメチルベンゾイル)
 10 - 2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸



TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (s, 1H), 6.94-6.82 (m, 5H), 6.76-6.67 (m, 3H), 4.74-4.64
 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H),
 15 3.43 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.40 (s,
 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

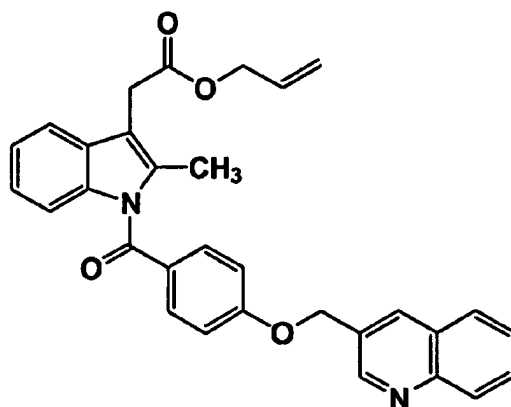
実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (15)

参考例 11 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、(2S)

ー 2ーヒドロキシメチルー 4, 7ージメチルー 3, 4ージヒドロー 2Hー 1, 4ーベンズオキサジンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 4 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

5 実施例 9 (1)

2ー (1ー (4ー (キノリンー 3ーイルメトキシ) ベンゾイル)ー 2ーメチルインドールー 3ーイル) 酢酸・アリルエステル

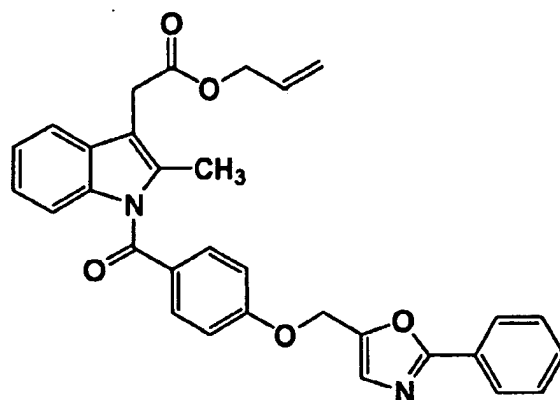


TLC : R_f 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 5H), 5.91 (m, 5H), 5.84 (s, 2H), 5.84-5.19 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

15 実施例 9 (2)

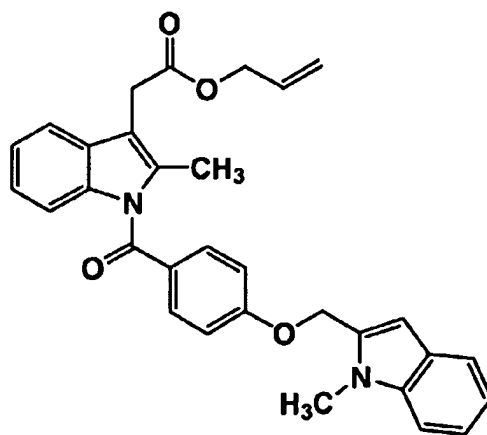
2ー (1ー (4ー (2ーフェニルオキサゾールー 5ーイルメトキシ) ベンゾイル)ー 2ーメチルインドールー 3ーイル) 酢酸・アリルエステル



TLC : R f 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 9 (3)

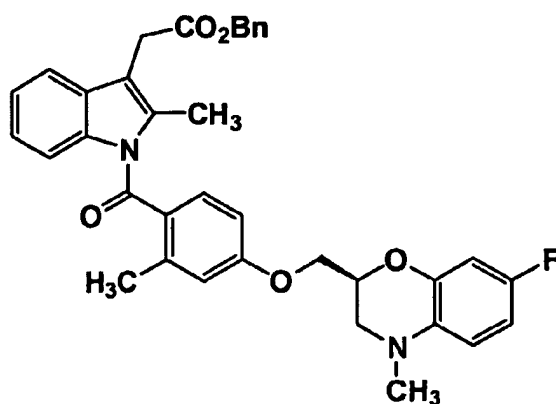
- 5 2 - (1 - (4 - (1 - メチルインドール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・アリルエステル



TLC : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

10 実施例 9 (4)

- 2 - (1 - (4 - ((2S) - 7-フルオロ - 4-メチル - 3, 4-ジヒドロ - 2H-1, 4-ベンズオキサジンを 2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール - 3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

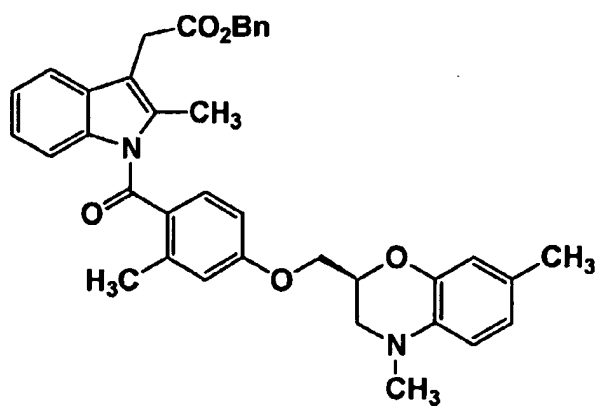


TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.20-7.00 (m, 4H),
 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 3H), 5.13 (s,
 5 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H),
 3.74 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (s,
 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

実施例 9 (5)

- 10 2- (1- (4- ((2S) -4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
 -1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)
 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

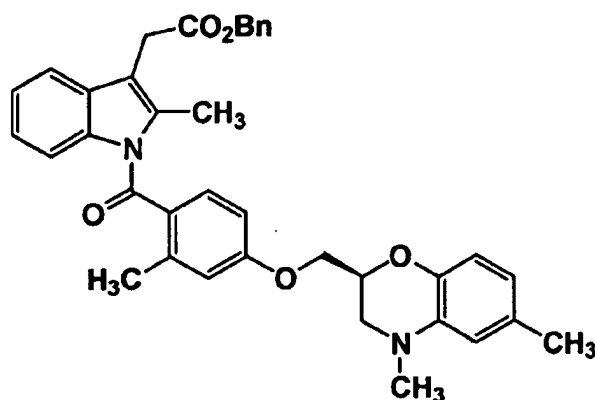


TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 5H), 7.21-6.99 (m, 4H),
6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 3H), 5.13 (s,
2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H),
5 3.74 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (s,
3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

実施例 9 (6)

2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
10 - 1 , 4 - ベンズオキサジシン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル)
- 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

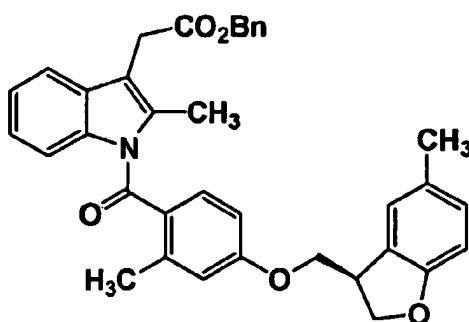


TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 7.22-7.00 (m, 4H),
15 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.69 (m, 2H), 6.56-6.44 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.68-
4.58 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s,
2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H),
2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 9 (7)

2 - (1 - (4 - ((3R) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



5

TLC : R_f 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

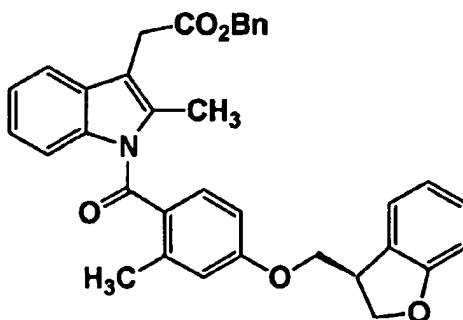
NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.21-6.97 (m, 4H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。

10

実施例 9 (8)

2 - (1 - (4 - ((3R) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

15



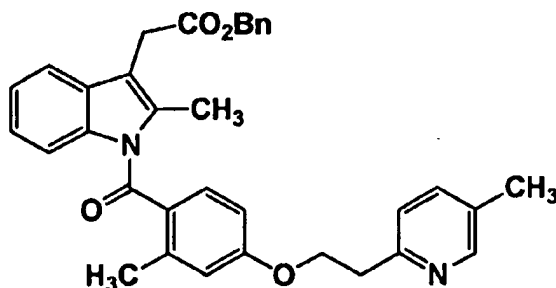
TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-6.72 (m, 15H), 5.13 (s, 2H), 4.73 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.28-3.90 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

5

実施例 9 (9)

2 - (1 - (4 - (2 - (3 - メチルピリジン - 6 - イル) エトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



10

TLC : R_f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

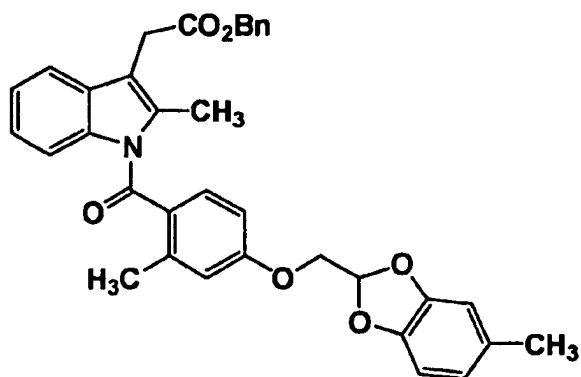
NMR (CDCl₃) : δ 8.41-8.38 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.35-7.12 (m, 8H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

15

実施例 9 (10)

2 - (1 - (4 - (5 - メチル - 1, 3 - ジオキサインダン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル

20

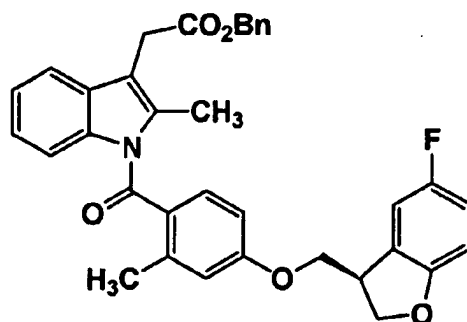


TLC : R f 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.22-6.97 (m, 3H),
6.90-6.58 (m, 5H), 6.45 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.31 (d, J = 4.2 Hz, 2H),
5 3.73 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 9 (11)

2 - (1 - (4 - ((3R) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン
ン - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール
10 - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



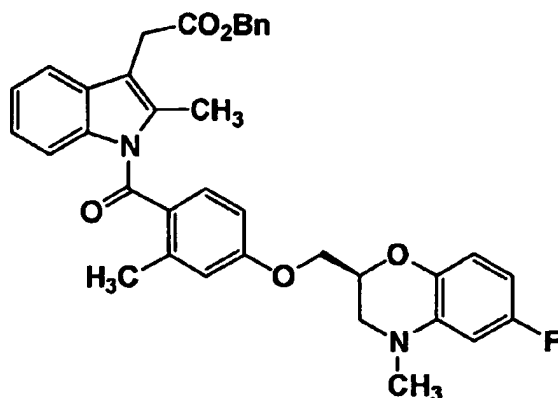
TLC : R f 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.20-7.00 (m, 4H),
6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 5.13 (s,
15 2H), 4.80-4.64 (m, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.31 (s,

3H), 2.28 (s, 3H).

实施例 9 (12)

2- (1- (4- ((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒド
5 ロー-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベ
ンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

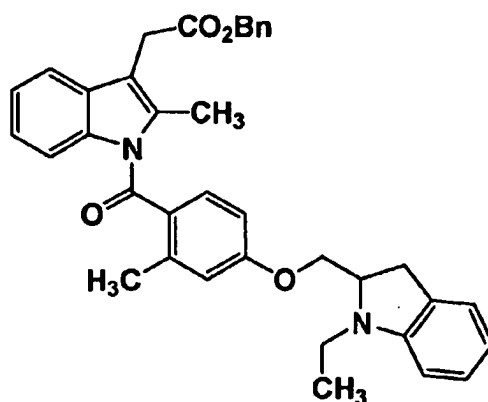


TLC: R_f 0.58 (ヘキサン:酢酸エチル=7:3);

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.21-7.12 (m, 1H),
10 7.10-6.99 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 6.45-6.31 (m, 2H),
5.13 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 6.3
Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H),
2.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

15 实施例9 (13)

2- (1- (4- (1-エチルインドリン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル

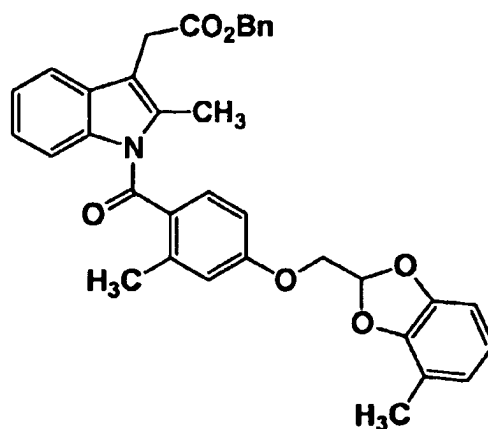


TLC : R f 0.75 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.21-7.00 (m, 5H),
 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47
 5 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.24-4.05 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.47-3.24 (m, 3H),
 2.95-2.85 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 9 (14)

2 - (1 - (4 - (4 - メチル - 1, 3 - ジオキサインダン - 2 - イルメト
 10 キシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・
 ベンジルエステル

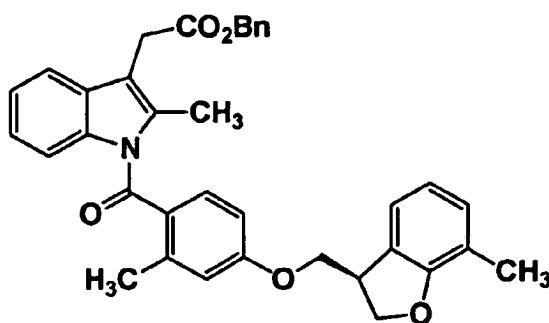


TLC : R f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 6H), 7.20-6.98 (m, 3H), 6.90-6.57 (m, 4H), 6.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.34 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

5 実施例 9 (15)

2 - (1 - (4 - ((3R) - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸・ベンジルエステル



10 TLC : R_f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 7.20-6.90 (m, 5H), 6.86-6.72 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.25-3.90 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

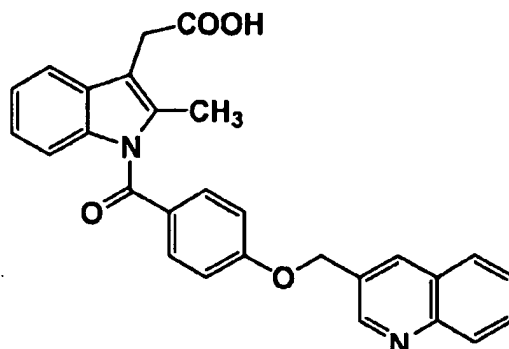
15 実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (15)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (15) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

20 実施例 10 (1)

2 - (1 - (4 - (キノリン - 3 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチ

ルインドールー 3-イル) 酢酸

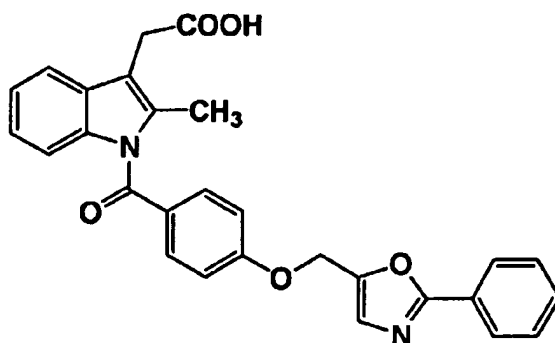


TLC : R_f 0.61 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl₃) : δ 9.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 10 (2)

10 2-(1-(4-(2-(フェニルオキサゾール-5-イルメトキシ)ベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル)酢酸

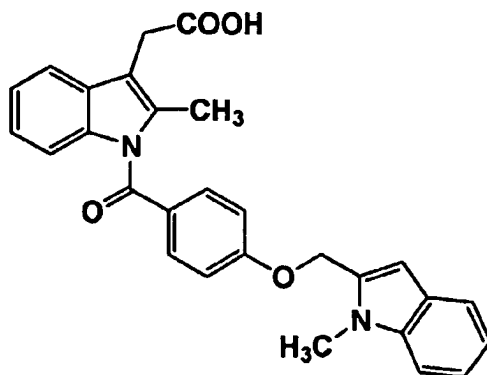


TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.06 (m, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

実施例 10 (3)

2 - (1 - (4 - (1 - メチルインドール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

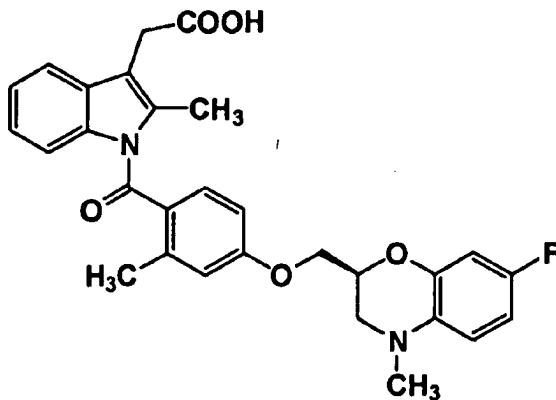


5 TLC : R_f 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

10 実施例 10 (4)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 7-フルオロ - 4-メチル - 3, 4-ジヒドロ - 2H-1, 4-ベンズオキサジンを 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

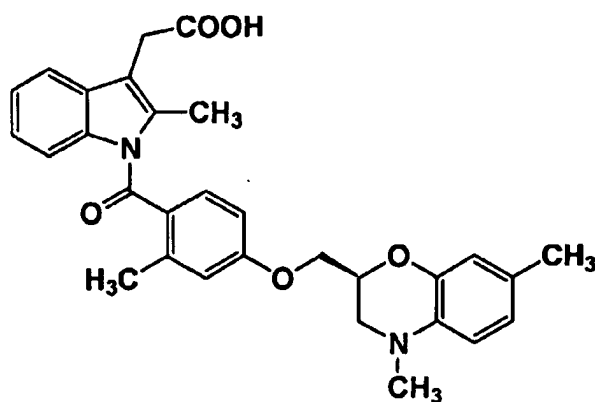


T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H),
7.10-6.97 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 3H), 4.74-
4.64 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s,
5 2H), 3.35 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H),
2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 10 (5)

2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
10 - 1 , 4 - ベンズオキサジニン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル)
- 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸

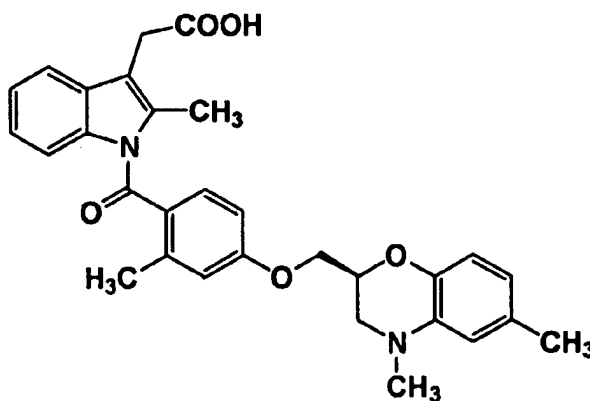


T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-6.97 (m, 4H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz,
15 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J
= 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 2.7
Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23
(s, 3H)。

実施例 10 (6)

2 - (1 - (4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H
- 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル)
- 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



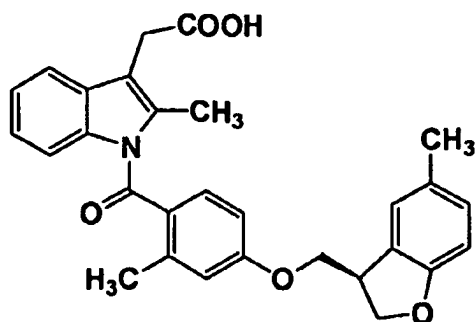
5

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-6.96 (m, 4H), 6.90-6.84 (m, 1H),
6.83-6.75 (m, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56-6.45 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 1H),
4.27 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (dd, J
10 = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s,
3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 10 (7)

2 - (1 - (4 - ((3R) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン
15 - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール -
3 - イル) 酢酸

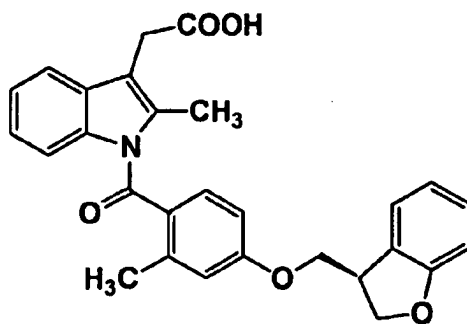


TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.70 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

実施例 10 (8)

10 2- (1- (4- ((3R)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸



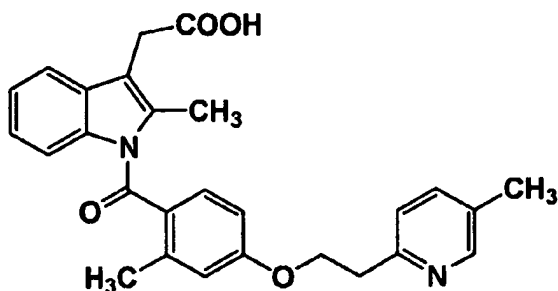
TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.51-7.45 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-6.80 (m, 7H), 6.79-6.73 (m, 1H), 4.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J

= 9.3, 5.7 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02- 3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 10 (9)

- 5 2- (1- (4- (2- (3-メチルピリジン-6-イル) エトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

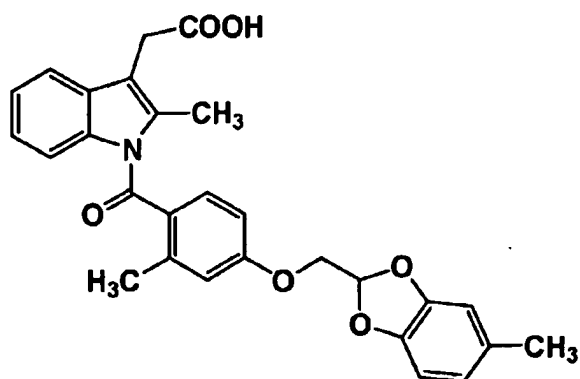


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.30-7.13 (m, 3H),
 10 7.07-6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

実施例 10 (10)

- 15 2- (1- (4- (5-メチル-1, 3-ジオキサインダネン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

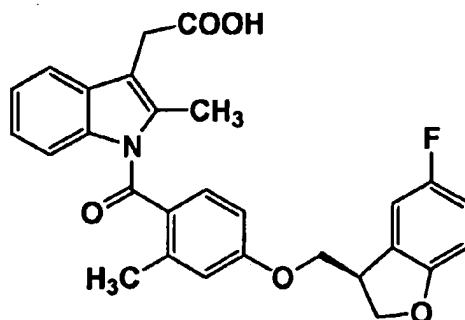


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23-7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.83-6.60 (m, 4H), 6.44 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

实施例 10 (11)

2-(1-(4-((3R)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル)酢酸



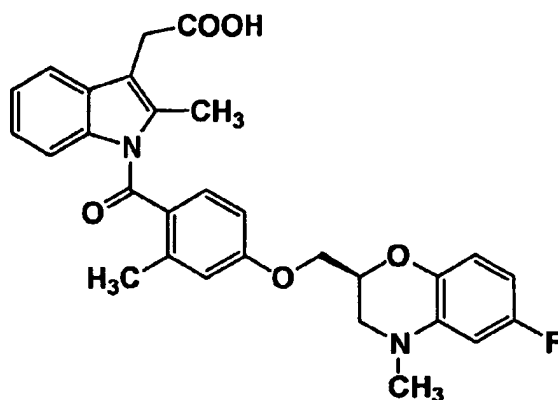
TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 4.80-4.64 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32

(s, 3H)。

実施例 10 (12)

2- (1- (4- ((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

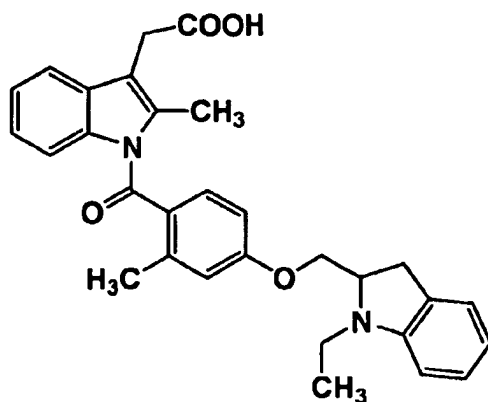


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.70 (m, 2H), 6.45-6.30 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 10 (13)

2- (1- (4- (1-エチルインドリン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸

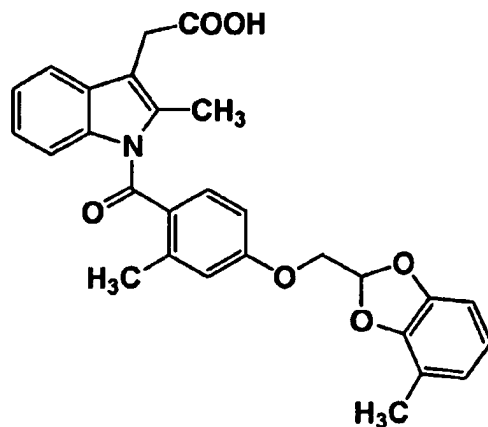


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-6.97 (m, 5H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 6.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30-4.04 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.47-3.22 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 10 (14)

2 - (1 - (4 - (4 - メチル - 1, 3 - ジオキサインダン - 2 - イルメト
 10 キシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸



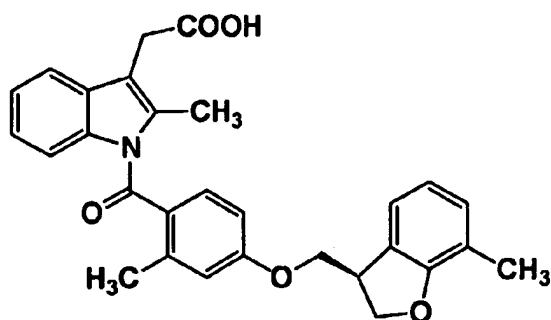
TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J =

7.5 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.84-6.66 (m, 4H), 6.45 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

実施例 10 (15)

- 5 2- (1- (4- ((3R) - 7-メチル- 2, 3-ジヒドロベンゾフラン
- 3-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-
3-イル) 酢酸



TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.88-6.73 (m, 3H), 4.72 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.59-7.51 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース 4.7 g

10

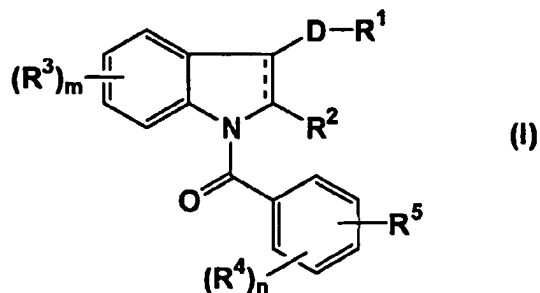
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- 15 ・ 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸 2.0 g
- ・ マンニトール 20 g
- ・ 蒸留水 1000 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 (式中、 R^1 は

(1) $-\text{COR}^6$ 基、または (2) $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ 基を表わし、

R^6 は

(1) 水酸基、(2) C 1～6 アルコキシ基、(3) $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 基、(4) フェニル基で置換された C 1～6 アルコキシ基、または (5) C 2～6 アルケニル

10 オキシ基を表わし、

R^7 は

(1) 水素原子、または (2) C 2～6 アシル基を表わし、

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C 1～6 アルキル基、または (3) $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基を表わし、

15 R^{10} は

(1) C 1～6 アルキル基、(2) 炭素環 1、または (3) ヘテロ環 1 を表わし、

Dは

(1) 単結合、(2) C 1～6 アルキレン基、(3) C 2～6 アルケニレン基、または (4) $-\text{O}-$ (C 1～6 アルキレン) $-\text{O}-$ 基を表わし、

20 R^2 は

(1) C 1～6 アルキル基、(2) C 1～6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、

(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、または(6) 水酸基を表わし、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C 1～6アルキル基、(3) C 1～6アルコキシ基、(4) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(5) ハロゲン原子、

5 (6) ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8) トリハロメチル基、(9) シアノ基、(10) 水酸基、または(11) トリハロメトキシ基を表わし、

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

mは1～4を表わし、

10 nは1～4を表わし、

R^5 は

(1) $-\text{G}-\text{ring}$ 、(2) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、または(3) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルコキシ基を表わし、

15 Gは

(1) 単結合、(2) 1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基(アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(3) 1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基(アルケニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(4) $-\text{CONR}^{13}-$ 基、(5) $-\text{NR}^{14}\text{CO}-$ 基、(6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}-$ 基、(7) $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2-$ 基、または(8) $-\text{N}=\text{N}-$ 基を表わし、

20 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

25 ring は(1) 炭素環2、または(2) ヘテロ環2を表わし、

炭素環 1 および炭素環 2 はそれぞれ独立して、

一部または全部が飽和されていてもよい C 3 ~ 15 の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、

ヘテロ環 1 およびヘテロ環 2 はそれぞれ独立して、

- 5 酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

炭素環 1、炭素環 2、ヘテロ環 1 およびヘテロ環 2 はそれぞれ独立して、

- (1) C 1 ~ 6 アルキル基、(2) C 1 ~ 10 アルコキシ基、(3) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(4) ハロゲン原子、(5) 水酸基、(6) トリハロメチル基、(7) ニトロ基、(8) $-NR^{17}R^{18}$ 基、(9) フェニル基、(10) フェノキシ基、(11) オキシ基、(12) C 2 ~ 6 アシル基、(13) シアノ基、および (14) $-SO_2R^{19}$ 基から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されてもよく、

- 15 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 6 アルキル基を表わし、

R^{19} は C 1 ~ 6 アルキル基を表わし、

----- は (1) 一重結合、または (2) 二重結合を表わす。

- ただし、2 - (1 - (4 - ベンジルオキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 -
20 メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸・メチルエステルを除く。)

で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

2. R^1 が $-COR^6$ 基である請求の範囲 1 記載のインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

25

3. R^1 が $-CH_2OR^7$ 基である請求の範囲 1 記載のインドール誘導体化合物

物、またはそれらの非毒性塩。

4. 化合物が、

- (1) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (2) 2- (1- (4- ((2S) -4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (3) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (4) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸、
- (5) 3- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) プロパン酸、
- (6) 2- (1- (4-プロポキシメチルベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸、
- (7) 2- (1- (4- (2-エトキシエチル) ベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸、
- (8) 2- (1- (4-フェノキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸、
- (9) 2- (1- (4-ベンジルオキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸、

- (10) 2 - (1 - (4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル
- 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (11) 2 - (1 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル
- 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- 5 (12) 2 - (1 - (4 - (2 - エトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル
- 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (13) 2 - (1 - (3 - (2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル
- 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (14) 2 - (1 - (3 - (2 - エトキシエトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル
10 - 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (15) 2 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロポキシ) ベンゾイル) - 2 - メチ
ル - 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (16) 2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ
2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 -
15 メチルインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (17) 2 - (1 - (4 - ((2 S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ
2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 -
メチルインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (18) 2 - (1 - (4 - ((3 R) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ
20 フラン - 3 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イ
ル) 酢酸、
- (19) 2 - (1 - (4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イルメトキシ)
ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (20) 2 - (1 - (4 - (2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ)
25 ベンゾイル) - 2 - メチルインドール - 3 - イル) 酢酸、
- (21) 2 - (1 - (4 - (2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ)

- ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (22) 2-(1-(4-((2R) -1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメ
トキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (23) 2-(1-(4-(1, 3-ジオキサインダン-2-イルメトキシ) ベ
5 ンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (24) 2-(1-(4-((2S) -7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル)
- 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (25) 2-(1-(4-((2S) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イ
10 ルメトキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、また
は
- (26) 2-(1-(4-((2S) -7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル)
- 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸である請求の範囲2記載のインド
15 ール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

5. 化合物が、

- (1) (2E) -4-(1-(4-((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ
-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2
20 -メチルインドール-3-イル) - 2-ブテン酸・ベンジルエステル、
- (2) 2-(1-(4-((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2, 5-ジメチ
ルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (3) 2-(1-(4-((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
25 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオロ-
2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

- (4) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (5) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -5-トリフルオ
5 ロメチル-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (6) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 10 (7) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (8) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5
15 -メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (9) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (10) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
20 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエス
テル、
- (11) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 25 (12) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-

- 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2, 3-ジメチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (13) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 3-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 5 (14) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (15) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 3-メトキシベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 10 (16) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 3-フルオロベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (17) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-メトキシベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 15 (18) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 3-クロロベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 20 (19) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-フルオロベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (20) 2- (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 3-メチルベンゾイル) - 2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 25

- (21) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-メチルベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 5 (22) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-メチルベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (23) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-メチルベンゾイル) -5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 10 (24) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2, 3-ジメチルベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジル
- 15 エステル、
- (25) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-メトキシベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 20 (26) 2- (1- (4- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-フルオロベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (27) 2- (1- (3- ((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) -2-メチル
- 25 インドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

- (28) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 5 (29) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (30) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 10 (31) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 15 (32) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (33) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-フルオロベンゾイル) -5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 20 (34) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 25 (35) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル)

- − 2, 5−ジメチルインドール−3−イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (36) 2−(1−(4−((2S)−4−メチル−3, 4−ジヒドロ−2H−
1, 4−ベンズオキサジン−2−イルメトキシ) − 3, 5−ジメチルベンゾ
イル) − 2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 5 (37) 2−(1−(4−((2S)−4−メチル−3, 4−ジヒドロ−2H−
1, 4−ベンズオキサジン−2−イルメトキシ) − 2−メチルベンゾイル)
− 5−トリフルオロメトキシ−2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・ベン
ンジルエステル、
- (38) 2−(1−(4−((2S)−4−メチル−3, 4−ジヒドロ−2H−
10 1, 4−ベンズオキサジン−2−イルメトキシ) − 2, 5−ジメチルベンゾ
イル) − 5−クロロ−2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・ベンジルエ
ステル、
- (39) 2−(1−(4−((2S)−4−メチル−3, 4−ジヒドロ−2H−
1, 4−ベンズオキサジン−2−イルメトキシ) − 2, 5−ジメチルベンゾ
15 イル) − 5−フルオロ−2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・ベンジル
エステル、
- (40) 2−(1−(4−((2S)−4−メチル−3, 4−ジヒドロ−2H−
1, 4−ベンズオキサジン−2−イルメトキシ) − 2, 5−ジメチルベンゾ
イル) − 2, 5−ジメチルインドール−3−イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- 20 (41) 2−(1−(4−(キノリン−3−イルメトキシ) ベンゾイル) − 2−
メチルインドール−3−イル) 酢酸・アリルエステル、
- (42) 2−(1−(4−(2−フェニルオキサゾール−5−イルメトキシ) ベ
ンゾイル) − 2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・アリルエステル、
- (43) 2−(1−(4−(1−メチルインドール−2−イルメトキシ) ベンゾ
25 イル) − 2−メチルインドール−3−イル) 酢酸・アリルエステル、
- (44) 2−(1−(4−((2S)−7−フルオロ−4−メチル−3, 4−ジ

ヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

(45) 2-(1-(4-((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-
5 2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

(46) 2-(1-(4-((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-
2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

10 (47) 2-(1-(4-((3R)-5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

(48) 2-(1-(4-((3R)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル)

15 酢酸・ベンジルエステル、

(49) 2-(1-(4-(2-(3-メチルピリジン-6-イル) エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

(50) 2-(1-(4-(5-メチル-1, 3-ジオキサインダン-2-イル
20 メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

(51) 2-(1-(4-((3R)-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、

25 (52) 2-(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチル

- ルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (53) 2-(1-(4-(1-エチルインドリン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエ
- 5 ステル、
- (54) 2-(1-(4-(4-メチル-1, 3-ジオキサインダン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (55) 2-(1-(4-((3R) - 7-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフ
- 10 ラン-3-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸・ベンジルエステル、
- (56) 4-(1-(4-((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) ブタン酸、
- 15 (57) 2-(1-(4-((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (58) 2-(1-(4-((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオ
- 20 ロー-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (59) 2-(1-(4-((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (60) 2-(1-(4-((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-トリフ
- 25 ルオロメチル-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、

- (61) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)
-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (62) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
5 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)
-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (63) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル)
-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 10 (64) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)
-5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (65) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)
15 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (66) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-クロロベンゾイル)
-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (67) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
20 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2, 3-ジメチルベンゾ
イル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (68) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -3-メチルベンゾイル)
-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 25 (69) 2- (1- (4- ((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル)

- 2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (70) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メトキシベンゾイル)
 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 5 (71) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-フルオロベンゾイル)
 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (72) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メトキシベンゾイル)
 10 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (73) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-クロロベンゾイル)
 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (74) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 15 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)
 -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (75) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)
 -2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
 20 (76) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (77) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)
 25 -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
 (78) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-

- 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メチルベンゾイル)
 -5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (79) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾ
 5 イル)-5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (80) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-メトキシベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (81) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 10 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3-フルオロベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (82) 2-(1-(3-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイル)-2-メチル
 インドール-3-イル) 酢酸、
- 15 (83) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-クロロベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (84) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-クロロベンゾイル)
 20 -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (85) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)
 -5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (86) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
 25 1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)
 -5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、

- (87) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)-2,5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 5 (88) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (89) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 10 (90) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-クロロベンゾイル)-2,5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (91) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-3,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 15 (92) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-5-トリフルオロメトキシ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (93) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-5-クロロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 20 (94) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 25 (95) 2-(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ)-2,5-ジメチルベンゾ

- イル) - 2, 5-ジメチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (96) 2-(1-(4-(キノリン-3-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (97) 2-(1-(4-(2-フェニルオキサゾール-5-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 5 (98) 2-(1-(4-(1-メチルインドール-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (99) 2-(1-(4-((2 S) - 7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 10 (100) 2-(1-(4-((2 S) - 4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (101) 2-(1-(4-((2 S) - 4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 15 (102) 2-(1-(4-((3 R) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (103) 2-(1-(4-((3 R) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- 20 (104) 2-(1-(4-(2-(3-メチルピリジン-6-イル) エトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、
- (105) 2-(1-(4-(5-メチル-1, 3-ジオキサインダン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチルインドール-3-イル)
- 25

酢酸、

(106) 2- (1- (4- ((3R) -5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、

5 (107) 2- (1- (4- ((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、

(108) 2- (1- (4- (1-エチルインドリン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、

10 (109) 2- (1- (4- (4-メチル-1, 3-ジオキサインダン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸、または

(110) 2- (1- (4- ((3R) -7-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸である請求の範囲2記載のインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

15 (110) 2- (1- (4- ((3R) -7-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチルインドール-3-イル) 酢酸である請求の範囲2記載のインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩。

6. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

20

7. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するPGD₂受容体拮抗剤。

8. PGD₂受容体がDP受容体である請求の範囲7記載の拮抗剤。

25

9. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるインドール誘導体化合物、

- またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気管収縮、蕁麻疹、湿疹、乾癬、アレルギー性気管支肺ア
- 5 スペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打）により二次的に発生する疾患（白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、脳外
- 10 傷、肝傷害、移植片拒絶、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、疼痛の予防および／または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/26, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/405, 31/422,
31/4439, 31/4709, 31/538, A61P1/04, 3/04, 7/02, 7/04, 9/00,
9/08, 9/10, 11/00, 11/08, 17/00, 17/04, 19/02, 25/20, 27/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/26, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/405, 31/422,
31/4439, 31/4709, 31/538, A61P1/04, 3/04, 7/02, 7/04, 9/00,
9/08, 9/10, 11/00, 11/08, 17/00, 17/04, 19/02, 25/20, 27/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3161154 A (Merck & Co., Inc.), 15 December, 1964 (15.12.64), (Family: none)	1, 2, 6-9
X	US 3285908 A (Merck & Co., Inc.), 15 November, 1966 (15.11.66), & NL 6404781 A & BE 647413 A	1, 2, 6-9
X	GB 997638 A (Merck & Co., Inc.), 07 July, 1965 (07.07.65), & BE 615395 A	1, 2, 6-9
X	US 3336194 A (Merck & Co., Inc.), 15 August, 1967 (15.08.67), (Family: none)	1, 2, 6-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2002 (05.11.02)

Date of mailing of the international search report
19 November, 2002 (19.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09078

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 458642 A1 (Wellcome Found., Ltd.), 27 November, 1991 (27.11.91), & CN 1057458 A & US 5147885 A & JP 7-2792 A	1-9
P,A	WO 01/66520 A1 (Ono Pharm. Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09078

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/14, 29/00, A61P31/00, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/14, 29/00, A61P31/00, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D209/26, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, A61P1/04, 3/04, 7/02, 7/04, 9/00, 9/08, 9/10, 11/00, 11/08, 17/00, 17/04, 19/02, 25/20, 27/12, 27/14, 29/00, A61P31/00, 37/08, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D209/26, 401/12, 405/12, 413/12, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, A61P1/04, 3/04, 7/02, 7/04, 9/00, 9/08, 9/10, 11/00, 11/08, 17/00, 17/04, 19/02, 25/20, 27/12, 27/14, 29/00, A61P31/00, 37/08, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 3161154 A (MERCK & CO., INC.) 1964. 12. 15 (ファミリーなし)	1, 2, 6-9
X	US 3285908 A (MERCK & CO., INC.) 1966. 11. 15 & NL 6404781 A & BE 647413 A	1, 2, 6-9
X	GB 997638 A (MERCK CO., INC.) 1965. 07. 07 & BE 615395 A	1, 2, 6-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05. 11. 02		国際調査報告の発送日 19.11.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 3336194 A (MERCK & CO., INC.) 1967.08.15 (ファミリーなし)	1, 2, 6-9
A	EP 458642 A1 (WELLCOME FOUND., LTD.) 1991.11.27 & CN 1057458 A & US 5147885 A & JP 7-2792 A	1-9
PA	WO 01/66520 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.) 2001.09.13 (ファミリーなし)	1-9